

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 198

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'AGRANULOCYTOSE DE SCHULTZ

(d'après 36 observations recueillies à la clinique médicale C)

THESE

PRESENTEE A LA FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUE LE 21 DECEMBRE 1965
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Anne-Marie MANEL

née le 20 juillet 1940 à Aubenas (Ardèche)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'AGRANULOCYTOSE DE SCHULTZ

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 198

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'AGRANULOCYTOSE DE SCHULTZ

(d'après 36 observations recueillies à la clinique médicale C)

THESE

PRESENTÉE A LA FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUE LE 21 DECEMBRE 1965
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Anne-Marie MANEL

née le 20 juillet 1940 à Aubenas (Ardèche)



Imp. ROUDIL Frères - 3, quai A.-Lassagne - LYON

Personnel de la Faculté

Doyens honoraires

M. J. LEPINE — Membre de l'Institut
M. H. HERMANN — Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.-F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT
M. L. REVOL

Professeurs honoraires

MM. PATEL — LEPINE — TRILLAT — MOURIQUAND — GARIN — GATE —
MARTIN — GABRIELLE — SANTY — DUCLOS — GUILLEMINET — HERMANN
— ROCHET — POLLOSSON.

Professeurs

MM. CIBERT

	Clinique urologique
	PONTHUS (déta-
	ché à Beyrouth)
	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BÉRTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologie
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREYDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles

MM.	DORCHE		Matière médicale et législation pharmaceutique
	DUMONT Louis		Histologie et embryologie
	PERROT		Chimie
	CIER J.-F.		Physiologie A
	PERRIN J.		Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
	MICHAUD	Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
	SARROUY	Charles	Clinique médicale infantile
	MATHIEU		Clinique gynécologique
	FAUCON		Biologie médicale et pharmacodynamie
	BERTOYE		Bactériologie
	VINCENT D.		Biochimie appliquée
	X...		Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
	X...		Chimie biologique et médicale
	X...		Clinique médicale infantile
	X...		Clinique chirurgicale B

Professeurs à titre personnel

MM.	BERGER		Physique nucléaire appliquée à la médecine
	MANSUY		Neuro-chirurgie
	COLLET		Chimie générale et pharmaceutique
	LACROIX		Hygiène et climatologie
	LIARAS		Clinique chirurgicale propédeutique
	LECUIRE		Neuro-chirurgie
	REVOL		Médecine générale
	GOINARD		Thérapeutique chirurgicale
	CIER André		Pharmacie Chimique et Pharmacologie
	PONT Maurice		Médecine générale
	TRAEGER		Médecine générale

Professeurs sans chaire

MM.	ROMAN		Parasitologie
	FEROLDI		Anatomie pathologique
	MORET		Physique biologique
	ODDOUX		Botanique et cryptogamie
	de SOLLIERS		Chimie analytique
	DESPIERRES		Médecine générale
	GARIN		Parasitologie
	TOLOT		Médecine du travail
	THIVOLET		Hygiène

Maîtres de Conférences - Agrégés Titulaires

MM.	CREYSSEL Roger		Chimie biologique
	PINET		Electro-radiologie
	GUYOTAT		Neuro-psychiatrie
	DESCOTES		Chirurgie générale
	JOUVET		Pathologie expérimentale
	PEYRIN		Physique biologique
	TOMMASI		Anatomie pathologique
	BUFFARD		Electro-radiologie
	LEJEUNE		Médecine générale et thérapeutique
	de MOURGUES F.		Stomatologie
	NAUSSAC		Maladies infectieuses
	REBOUILLAT		Chirurgie générale
	ROMAGNY		Pédiatrie
	DELAHAYE		Médecine générale
	DELEUZE		Anesthésiologie
	GIRAUD		Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
	MICHEL		Anesthésiologie
	FRANÇOIS		Pédiatrie et puériculture
	MICHOULIER		Chirurgie générale
	COLOMB		Dermatologie
	LAMBERT		Médecine générale
	FRIES		Médecine générale
	GILLY		Pédiatrie
	ROBERT		Médecine générale
	BOUCHET		Anatomie
	BETHENOD		Pédiatrie
	GERMAIN		Immunologie, sérologie, hématologie
	KALB		Pneumo-phthisiologie
	LARBRE		Pédiatrie
	SOUSTELLE		Chirurgie générale
	VIALA		Médecine générale
	VINCENT		Bactériologie, parasitologie, virologie
	COLIN		Pharmacie légale
	BERTRAND		Chimie biologique

Maitres de Conférences - Agrégés stagiaires

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIKOD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

Agrégés en Exercice

MM. MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
de MOURGUES G.	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHINEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

Examineurs de la Thèse

Président : M. le Professeur P. CROIZAT

Assesseurs : M. le Professeur Agrégé L. REVOL
M. le Professeur Agrégé J.-J. VIALA
M. le Professeur Agrégé D. GERMAIN

A MON MARI

A CLAIRE-SOPHIE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Pierre CROIZAT

Professeur de la Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Lyon
Directeur de l'Institut Pasteur de Lyon

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Louis REVOL

Directeur du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon

Il nous a confié le sujet de cette thèse, et par ses conseils nous a permis de réaliser ce travail.

Les remarquables qualités de son esprit si brillant et son immense culture médicale font de son enseignement un modèle de richesse et de perfection.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé, J.-J. VIALA

Médecin des Hôpitaux

Il nous a guidé avec précision et inlassable bienveillance dans l'élaboration de ce travail. Il a toujours su nous conseiller judicieusement.

Qu'il soit assuré de notre entier dévouement et de notre vive admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé D. GERMAIN

Biologiste des Hôpitaux

Nous le remercions de nous avoir aidé dans la réalisation de ce travail, et de ne pas s'être lassé de nos requêtes impromptues.

Nous lui savons gré de la gentillesse avec laquelle il a su nous éclairer et diriger l'orientation de nos recherches.

Nous sommes heureuses de l'avoir pour juge et de pouvoir lui exprimer nos remerciements.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Professeur BERTRAND

Monsieur le Professeur BRON

Monsieur le Professeur THIERS

Monsieur le Professeur Agrégé BERTOYE

Monsieur le Professeur JEUNE

Monsieur le Professeur MONNET

Monsieur le Professeur Agrégé DEUVIC

A Monsieur le Docteur ROUDIER

Nous le remercions de son accueil aimable
et de ses conseils.

A Monsieur le Docteur CHASSAGNON

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur FRAYSSE

Médecin au Centre hospitalier de Saint-Etienne

A Monsieur le Docteur POTTON

Médecin au Centre hospitalier de Saint-Etienne

A Monsieur le Docteur RAFFI

Médecin au Centre hospitalier de Besançon

Nous les remercions de bien avoir voulu
nous confier leurs dossiers.

Nous sommes heureuses aujourd'hui de pou-
voir leur exprimer toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MICHEL

Ancien chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin de la Sous-Direction de l'Enfance et de la Maternité
des Services de l'Action Sanitaire et Sociale
du Département du Rhône

Nous profitons de cette circonstance pour
l'assurer de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur N. BOULEZ

Ancien chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin de la Sous-Direction de l'Enfance et de la Maternité
du Service de l'Action Sanitaire et Sociale
du Département du Rhône

Par son sens clinique et pédagogique, il a
su nous intéresser à la pédiatrie.

Qu'il trouve ici l'expression profonde de
notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CHOSSEGROS

Ancien chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin O.R.L. de la Sous-Direction de l'Enfance et de la Maternité
du Service de l'Action Sanitaire et Sociale
du Département du Rhône

Depuis bientôt deux ans, nous avons le plaisir
de travailler à ses côtés. Il nous a toujours
permis de profiter de ses connaissances.

Qu'il soit assuré de notre respectueux dévouement.

HISTORIQUE

Plus de 40 années se sont écoulées depuis les premières publications concernant l'agranulocytose, et néanmoins de nombreux points sont encore à éclaircir.

C'est en effet en 1922 que SCHULTZ propose ce terme, pour désigner une entité morbide dont il avait recueilli 5 observations chez des femmes d'âge moyen. Antérieurement TURK en 1907, puis STRUSBERG et MARCHAND en 1912 signalent, au cours de septicémies à staphylocoques avec endocardite mitrale, la survenue d'une leucopénie très accentuée avec disparition des polynucléaires.

Mais le mérite de SCHULTZ est d'avoir présenté à la société de médecine de Berlin, 5 cas d'agranulocytose, qu'il décrit comme une maladie autonome :

Il s'agit d'un état infectieux particulier dont les caractères essentiels sont une angine ulcéro-nécrotique, une leucopénie très accentuée avec disparition complète ou presque complète des granulocytes, un ictère sans anémie ni hémorragie ; on ne retrouve aucun élément pathologique dans le sang circulant ; l'examen clinique ne montre ni foie, ni rate. L'évolution en est très rapidement fatale, la vérification post mortem révélant au niveau de la moelle la disparition des éléments de la lignée granuleuse.

SCHULTZ interprète cette affection comme une maladie infectieuse sui-généris, véritable unité clinique, hématologique et anatomique aux contours stricts et précis.

Presque en même temps FRIEDMAN en 1923 rapporte 4 observations personnelles et propose le nom d' « angine agranulocytaire ». Par la suite, la littérature médicale signale un nombre considérable d'observations n'ayant souvent que des appartenances lointaines à la maladie initiale de SCHULTZ.

Parmi les publications de langue allemande, signalons celles de LAUTER, relatant en 1924 un cas de guérison, de BANTZ ; première observation chez l'enfant en 1925, de PETRI, EHRMAN, LITCH et HARTMANN ; VERSE, ROTTER et DE BALTZER en étudient l'aspect anatomopathologique.

Aux U.S.A., les observations sont moins nombreuses, notamment celles de SKILES, MOORE et WIEDER, miss LOWETT qui essaye de reproduire expérimentalement le syndrome, et KASTLIN qui parle également d' « angina agranulocytotica ».

En France, les publications sont rares à cette date ; citons celles de ROCH et MOZER, MOUZON, FLANDIN, DUFOUT à Lyon qui, en 1927, rapporte la première observation française de maladie de SCHULTZ chez l'enfant.

En 1929 paraît un nouveau mémoire de SCHULTZ et de son élève JACOBOWITZ admettant l'évolution possible vers la guérison ou la transformation en leucémie.

En fait, bien vite, ce cadre se révélait trop étroit pour de nombreux auteurs et l'idée de l'agranulocytose de WERNER-SCHULTZ, maladie autonome primitive, était peu à peu écartée pour celle plus souple et de conception élargie de **syndromes agranulocytaires**, relevant très souvent d'une étiologie toxique.

On peut se demander si cette conception a été très heureuse. Les premiers auteurs prenaient soin de séparer les syndromes agranulocytaires des agranulocytoses vraies. Il n'en a pas été toujours de même par la suite, de sorte que les caractères très particuliers de l'agranulocytose vraie ont été peu à peu perdus de vue.

FRANCK en 1925 décrit sous le nom l'aleucie hémorragique une affection analogue, tant sur le plan clinique qu'évolutif, mais différent par l'atteinte des deux autres lignées sanguines.

En 1928 AUBERTIN et LEVY élargissent la notion de l'agranulocytose et rapprochent de la maladie de SCHULTZ des syndromes agranulocytaires plus complexes, dont la similitude avec l'aleucie hémorragique de FRANCK n'est pas douteuse.

En 1931, HUEBER reprend la question, tandis que ROBERTS et KRACKE, EMPEY et PROESCHER apportent deux observations extrêmement précises.

COHEN oppose les formes plastiques et aplastiques conformes à la description initiale de SCHULTZ.

En 1933 CHALIER, MARTIN et NAUSSAC publient un important mémoire. Leur observation personnelle était en fait un syndrome agranulocytaire avec anémie importante et syndrome hémorragique. Il serait probablement étiqueté aujourd'hui « Aplasie aiguë de sujet jeune ».

Les données du myélogramme, devenu pratique courante vont peu à peu bouleverser le diagnostic de l'agranulocytose et éclairer certains problèmes de physio-pathologie ;

ROHR, en 1936, montre la possibilité de réactions leucémoïdes au cours de l'évolution de la maladie ;

JAIS, en 1937, fait dans sa thèse une étude très complète de la moelle dans l'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires ; étude reprise en 1939 par VELASCO MONTEZ.

Enfin la ponction sternale va démontrer que bon nombre d'agranulocytoses dites primitives se trouvent être des leucoses aiguës aleucémiques.

Dès novembre 1933, date à laquelle MADISON et SQUIER émettent l'opinion que l'amidopyrine provoque la maladie par réaction anaphylactique, l'agranulocytose de SCHULTZ a vécu, et les publications se succèdent, décrivant les syndromes agranulocytaires à la recherche d'une étiologie toxique, toxo-allergique KRACKE 1934, FILO E... ou infectieuses. Certains auteurs vont même jusqu'à donner une origine médicamenteuse aux cas d'agranulocytose décrits par SCHULTZ, considérant que celui-ci ignorait le rôle toxo-allergique du pyramidon, médication très utilisée en Allemagne au moment de sa publication.

La maladie de SCHULTZ conserve toutefois des défenseurs : LETULLE, en 1936, distingue bien l'agranulocytose maladie de l'agranulocytose syndrome.

En 1945, MALLARME différencie l'agranulocytose cryptogénétique, dont l'évolution est souvent bonne et les syndromes agranulocytaires toxiques ou infectieux.

A Lyon, nous citerons les noms de SEDALLIAN, GROIZAT, REVOL, FAVRE-GILLY et MOREL.

Mais l'agranulocytose de SCHULTZ devait encore accuser un net recul lorsque MOEHLIN en 1954, et MIESCHER en 1955, au Congrès International de la Société d'Hématologie de Paris, font rentrer l'agranulocytose dans le cadre des maladies immuno-allergiques post-médicamenteuses.

L'optique moderne réfute presque entièrement l'autonomie de la maladie de SCHULTZ, affection tout à fait exceptionnelle, pour donner une place encore plus grande à certaines étiologies, amidopyrine en particulier.

Devant cette évolution des idées, nous nous sommes posé le problème de l'existence réelle de l'agranulocytose de SCHULTZ. Nous avons cherché à nous faire une opinion en reprenant les observations de la clinique du Professeur CROIZAT et du Professeur REVOL.

Il nous est apparu que l'ancienne conception d'agranulocytose, maladie autonome avec respect des globules rouges et des plaquettes devait être conservée, et qu'il existait réellement des agranulocytoses essentielles, du moins sans cause toxique démontrée.

Nous avons été stricts sur la définition écartant d'un côté les syndromes agranulocytaires avec troubles des globules rouges et des plaquettes et, d'autre part, les simples neutropénies.

Nous avons réuni ainsi 36 observations depuis 1949 :

1). — Les 15 premières sont celles où une étiologie toxique a été retrouvée.

2). — Dans les 21 autres, aucune étiologie toxique ou médicamenteuse n'a pu être retenue.

De l'étude de ces dernières observations, on verra se dégager les contours d'une maladie autonome, ayant une sémiologie très caractéristique tant du point de vue clinique que biologique, remarquable aussi sur le plan évolutif par la fréquence des récives.

OBSERVATIONS

Au cours de cet exposé nous emploierons les abréviations suivantes :

- G. R. — Hématies :
- G. B. — Leucocytes :
- P. N. — Polynucléaires neutrophiles :
- P. E. — Polynucléaires éosinophiles :
- P. B. — Polynucléaires basophiles :
- L. — Lymphocytes :
- M. M. — Moyens monocytes :
- G. M. — Grands monocytes :

Dans les 15 premières observations, nous avons groupé les agranulocytoses toxiques.

A). AGRANULOCYTOSES TOXIQUES

OBSERVATION N° 1 :

M. M... Joanny, 58 ans, cultivateur, clinique médicale C n° 7426.

Résumé. — Agranulocytose à la sulfadiazine. Une rechute. Guérison.

Aucun antécédent personnel notable.

L'HISTOIRE ACTUELLE débute en avril 1952 par une bronchite ; le malade est traité à la sulfadiazine (3 comprimés par jour pendant une semaine). Au cours de ce traitement, il se plaint d'une dysphagie importante, et l'examen bucco-pharyngé montre une angine ulcéro-nécrotique située sur les amygdales et le voile du palais. La température est élevée (39°). On arrête alors la sulfadiazine, et un traitement antibiotique (Auréomycine associées à de la Vitamine P.P.) est instauré. Toutefois, la température et l'angine persistent. L'hémogramme pratiqué le 5-5-52 montre une leucopénie et une agranulocytose.

A L'ENTREE DANS LE SERVICE LE 7-5-52, il présente :

- une hyperthermie à 39° avec asthénie.
- une dysphagie importante et des lésions ulcéro-nécrotiques du palais et du bord externe droit de la langue.
- Il n'y a ni adénopathie, ni foie, ni rate.

Les examens hématologiques montrent hémogramme (8-5-52) :

- G. R. : 3.780.000
- G. B. : 2.200
- P. N. : 12%
- P. E. : 2%
- L. : 66%
- M. M. : 10%
- G. M. : 10%

Plaquettes normales.

Le myélogramme (9-5-52) montre une moelle pauvre dont la formule est la suivante :

- Myéloblastes : 2%
- Myélocytes neutrophiles : 9%
- Métamyélocytes neutrophiles : 1 %
- Polynucléaires neutrophiles : 9 %
- Polynucléaires éosinophiles : 1 %
- Erythroblastes basophiles : 2 %
- Erythroblastes polychromatophiles : 13%
- Erythroblastes orthochromatiques : 12%
- Lymphocytes : 41%
- Monocytes : 6%
- Plasmocytes : 4%

L'amélioration se dessine sous l'influence des leuco transfusions et de l'acide ptéroyl mono-glutamique. Elle est suivie par des hémogrammes successifs ; il faut noter la persistance d'une leucopénie et d'une certaine neutropénie.

	GR	GB	PN	PE	PB	L	MM	GM
12-5-52	4.030.000	2.000	10%	4%	2%	14%	28%	42%
29-5-52	4.260.000	3.200	40%	6%		16%	25%	13%
17-6-52	3.780.000	3.600	43%	2%		20%	10%	25%

Il sort du service le 31 mai 1952.

Le malade est à nouveau hospitalisé dans le service le 16 novembre 1955. Il se plaint depuis quelque temps d'asthénie et de dysphagie. La température est à 40°. Il existe une angine rouge au niveau des amygdales et du palais. Le reste de l'examen est normal.

L'hémogramme pratiqué à l'entrée montre :

- G.R. : 5.220.000
- G.B. : 4.000
- P.N. : 6%
- P.B. : 1%
- P.E. : 2%
- L. : 14%
- M.M. : 48%
- G.M. : 28%
- Plasmocyte : 1.
- Plaquettes abondantes.

La moelle (18-11-55) est pauvre : arrêt de maturation relatif des granulocytes.

- Promyélocytes neutrophiles 2%
- Myélocytes neutrophiles 24%
- Métamyélocytes neutrophiles 7%
- Polynucléaires neutrophiles 7%
- Myélocytes éosinophiles 6%
- Polynucléaires éosinophiles 4%
- Erythroblastes basophiles 4%
- Erythroblastes polychromatophiles 12%
- Erythroblastes orthochromatiques 20%
- Lymphocytes 8%
- Moyens monocytes 5%
- Plasmocytes 1%

Le malade suit le même traitement que la première fois avec amélioration rapide et réapparition le 26-11-1955 de 30 % de polynucléaires.

Le 6-12-1955 il revient à la consultation, la nouvelle formule sanguine montre alors : G. B. : 4.000 ; P. N. : 60 %

Depuis le malade n'est pas revenu dans le service.

OBSERVATION N° 2.

Madame F... Jeanne-Marie, clinique médicale C, n° 9955.

Résumé. — Agranulocytose après brûlure chez une épileptique Pénicilline ; guérison.

Il s'agit d'une débile mentale, âgée de 58 ans, hospitalisée début juillet 1954 pour bilan hématologique.

On retient dans ses antécédents des crises comitiales généralisées avec perte de connaissance brève, émission d'urine et morsure de la langue.

C'est à l'occasion d'une crise comitiale récente, il y a 15 jours, que la malade tombe sur son fourneau et se brûle à l'avant-bras gauche. Hospitalisation en chirurgie : apparition d'une hyperthermie à 40° relativement bien supportée.

Un hémogramme (31-6-54) révèle une importante anémie et une agranulocytose :

- G.R. : 2.200.000
- G.B. : 2.200
- P.N. : 4%
- P.E. : 2%
- P.B. : 1%
- L. : 21%
- M.M. : 60%
- G.M. : 12%

Après une transfusion de 500 cc. la malade passe dans le service du Professeur CROIZAT.

A L'ENTREE (2-7-54) :

On constate une rougeur diffuse des amygdales et des piliers avec une légère réaction ganglionnaire et température à 39° ; splénomégalie moyenne à un travers de doigt sans hépatomégalie. Souffle systolique mésocardiaque sans propagation.

L'examen cytologique du sang périphérique montre le 2-7-54 la mononucléose presque exclusive :

- G.R. : 4.030.000
- G.B. : 3.200
- P.N. : 2%
- P.E. : 4%
- L. : 14%
- M.M. : 60%
- G.M. : 20%
- Plaquettes : 200.000

Le myélogramme pratiqué le 3-7-54 donne les résultats suivants : plasmocytoses à 7 %, éléments granuleux abondants, surtout myélocytaires (40°) avec grosses granulations ; érythroblastes normaux :

- Myéloblastes : 2%
- Promyélocytes neutrophiles : 10%
- Myélocytes neutrophiles : 40%
- Métamyélocytes neutrophiles : 4%
- Polynucléaires neutrophiles : 2%
- Myélocytes éosinophiles : 2%
- Métamyélocytes éosinophiles : 3%
- Polynucléaires éosinophiles : 4%
- Erythroblastes polychromatophiles : 14%
- Erythroblastes orthochromatiques : 9%
- Lymphocytes : 3%
- Plasmocytes : 7%

2 hémocultures sont restées stériles

Le tracé électrophorétique montre une élévation de l'ensemble des globulines.

Les jours suivants, après une deuxième perfusion de 500 cc., l'état général s'améliore nettement, extinction de la poussée fébrile le 6-7-54 après 12 jours de pénicilline (1 million par jour). Amélioration parallèle des aspects cytologiques médullaires et périphériques :

— La moelle du 3-7-54 montre la réapparition des éléments granuleux.

— Hémogrammes.

	GR	GB	PN	PE	L	MM	GM	Myélocytes
4-7-54			50%	6%	9%	19%	14%	2%
5-7-54	4.100.000	5.000	54%	1%	9%	19%	15%	2%
12-7-54	4.800.000	10.000	82%	2%	3%	7%	6%	
23-7-54	3.670.000	6.000	49%	10%	16%	19%	6%	
6-8-54	4.060.000	6.000	33%	10%	26%	21%	10%	
19-8-54	3.860.000	6.600	55%	3%	26%	11%	5%	

L'évolution est toutefois troublée le 13-7-54 par la survenue d'une phlébite du membre inférieur droit qui fait mettre en jeu le schéma thérapeutique habituel (héparine, puis dicoumarol).

La malade sort le 17-9-54, guérie de son agranulocytose et de sa phlébite. Elle décède cinq ans plus tard d'une affection autre que son agranulocytose.

OBSERVATION N° 3 :

Madame C. Germaine, 48 ans, clinique médicale C n° 11.017.

Résumé : Agranulocytose à l'amidopyrine, traitement : pénicilline. Delta cortisone, guérison.

Aucun antécédent particulier. Un interrogatoire poussé retrouve toutefois l'ingestion répétée de céphyl et d'amidopyrine (Optalidon).

Le 25 août 1955 une angine érythémopultacée résistante au traitement habituel (pénicilline-traitement local) fait pratiquer un hémogramme montrant une agranulocytose. La malade est alors hospitalisée dans le service le 30-8-55.

A L'ENTREE cette malade présente : **une atteinte de l'état général** avec asthénie, amaigrissement, hyperthermie (39°5).

— **une angine** : le pharynx est oedématié, rouge et recouvert de points blancs. On note l'existence de petites adénopathies sous maxillaires bi-latérales.

— **Sur l'abdomen** et les deux membres inférieurs, des taches rosées, surélevées arrondies, ne disparaissant pas à la pression, prurigineuses, apparues au début de l'angine.

Il n'y a pas de splénomégalie.

L'hémogramme du 31-8-55 montre :

- G.R. : 4.160.000
- G.B. : 600
- P.N. : 0%
- L. : 61%
- M.M. : 39%
- Plaquettes : 227.000.

La moelle du 31-8-55 montre une agranulocytose totale. La série rouge est normale :

- Erythroblastes basophiles : 6%
- Erythroblastes orthochromatiques : 27%
- Lymphoblastes : 1%
- Lymphocytes : 45%
- Plasmocytes : 3%
- Cellules de Turck : 1%
- Noyaux nus : 17%
- Présence de mégacaryocytes.

A l'électrophorèse (31-8-55), il existe une augmentation des α 2 et des γ globulines.

Le prélèvement de gorge montre un *Escherichia coli* et un streptocoque non hémolytique.

L'hémoculture (5-9-55) demeure stérile.

Le traitement pénicilline : 4.000.000 15- jours, cortisone 100 mg.- 15 jours, puis 50 mg. jusqu'au 21-9-55, entraîne la chute thermique en 7 jours, la régression des signes pharyngés en 5 jours, et l'amélioration hématologique avec réaction leucémoïde au 12^e jour.

	<u>12-9-55</u>	<u>21-9-55</u>
G.R.	4.320.000	3.980.000
G.B.	800.000	11.000
Plaquettes	800.000	

P.N.	25%	63%
P.E.	2%	
L.	15%	14%
M.M.	6%	13%
G.M.	3%	3%
Promélocytes neutro	28 %	
Métamélocytes neutro	6%	1%
Myélocytes neutro	13 %	6%
Plasmocytes	2%	

La moelle après une poussée plasmocytaire très importante (75%) le 8-9-55, redevient normale, et le 15-9-55 la formule médullaire montre

Myéloblastes : 4%
 Promélocytes neutrophiles : 7%
 Myélocytes neutrophiles : 35%
 Métamélocytes neutrophiles : 18%
 Polynucléaires neutrophiles : 15%
 Erythroblastes basophiles : 2%
 Erythroblastes polychromatophiles : 6%
 Erythroblastes orthochromatiques : 9%
 Monocytes : 13 %
 Plasmocytes : 1%

La malade quitte le service le 21-9-55.

Depuis elle va bien : son médecin traitant a fait pratiquer des hémogrammes régulièrement jusqu'en 1962 qui ont toujours été normaux.

OBSERVATION N° 4.

Madame B... Yvonne, clinique médicale C, N° 12.353:

Résumé : Agranulocytose à la diphénylhydantoïne (dihydant) chez une femme présentant des antécédents de confusion mentale, traitement : pénicilline, corticoïdes, guérison.

Madame B... entre à la clinique médicale C le 1^{er} octobre 1956. Cette malade était hospitalisée en psychiatrie pour confusion mentale (désorientation-onirisme-idées délirantes) : elle suivait un traitement au chlorpromazine, à l'iso-amyl-éthyl malonylurée et à la diphénylhydantoïne (2 comprimée par jour depuis 60 jours).

Il y a 48 heures apparition d'une angine à points blancs hautement fébrile accompagnée d'une asthénie intense.

L'hémogramme montre alors :

G.R. : 3.600.000

G.B. : 800.000

P.N. : 0%

L'EXAMEN CLINIQUE A L'ENTREE montre une angine érythémopul-tacée des piliers et du voile, accompagnée de perlèches au niveau de la commissure labiale.

La rate est perçue à bout de doigt ; il n'est perçu ni foie, ni gan-glions.

LE BILAN HEMATOLOGIQUE confirme l'agranulocytose.

Hémogramme :

G.R. : 4.450.000

G.B. : 600

P.N. : 8%

L. : 16%

M.M. : 44%

G.M. : 20%

Plasmocytes : 12%

Plaquettes : 286.000

— Au myélogramme la moelle est pauvre ; les éléments granu-leux sont très diminués ; il existe de nombreux noyaux de type réticu-laire.

LES AUTRES EXAMENS MONTRENT :

— Le prélèvement de gorge (4-10-56) : présence de staphyloco-que doré, d'protéus, d'eschérichia coli et d'entérocoque.

— l'électrophorèse : une très forte augmentation des 1 et des 2 globulines.

— groupe sanguin : ORh +

Le traitement

pénicilline : 4 millions par jour, dix jours ; puis 1 million 13 jours.

cortisone 200 mg 11 jours, puis en dose décroissante.

entraîne une amélioration clinique (chute thermique et amé-lioration locale en 4 jours)

une amélioration hématologique suivie par les hémogrammes :

	GR	GB	PN	PB	PE	L	MM	GM	MN
9-10-56	4.340.000	8.400	55%		1%	3%	20%	15%	6%
22-10-56	5.000.000	13.200	64%	2%	3%	6%	20%	4%	1%

Le myélogramme du 20-10-56 montre une moelle riche avec 27% de myélocytes, 29% de métamyélocytes et 24% de polynucléaires, plasmocytoses à 8 %.

La malade sort le 26 octobre 1956 sans traitement ; depuis, nous ne l'avons pas revue.

OBSERVATION N° 5

Madame G... Marthe, 53 ans, clinique médicale C n° 12.884.

Résumé : Agranulocytose à la diphényl butyl carbamide (glucidoarl), traitement septicémine, delta cortisone, guérison.

Aucun antécédent particulier jusqu'au 9 février 1957 : à l'occasion d'une petite plaie suppurante du gros orteil, on découvre chez cette femme, un diabète pour lequel le médecin prescrit de la diphényl butyl carbamide (Glucidoral 3 comprimés, puis 2 par jour).

Le premier mars 1957 elle présente une stomatite importante au niveau des gencives et du palais accompagnée d'une hyperthermie et d'une grande lassitude.

Malgré le traitement Pénicilline, puis tétracycline, il n'y a pas d'amélioration ; son médecin arrête alors le glucidorol et le remplace par de l'Insuline ordinaire. Il demande d'autre part un hémogramme qui montre une leucopénie avec neutropénie.

La malade entre alors le 20-3-1957 dans le service.

A L'ENTREE, la température est à 38°5, il existe un subictère des conjonctives, le foie et la rate ne sont pas perçus. L'examen bucco-pharyngé montre un érythème diffus du palais et des amygdales. Il n'y a pas d'adénopathies.

Le bilan biologique montre :

L'hémogramme : (21-3-1957).

G.R. : 4.650.000
 G.B. : 2.400
 Plaquettes : 310.000
 P.N. : 4 %
 P.E. : 1 %
 L. : 36 %
 M.M. : 32 %
 M.M. : 26 %
 Plasmocyte : 1

Au myélogramme 26-3-57 : moelle très riche, hypergranuleuse.

Avec le traitement delta cortisone (4 comprimés 8 jours, puis 4, puis 2 pendant 1 mois), septicémine I. V. 15 jours, Insuline ordinaire 40 U. par jour) : la température tombe en 48 h. et l'amélioration hématologique est contrôlée par les hémogrammes.

	GR	GB	PN	PE	L	MM	GM	Plasmocytes
26-3-57	4.400.000	3.800	69%		17%	9%	4%	1%
16-4-57	4.450.000	8.000	50%	4%	24%	19%	3%	

La malade est suivie régulièrement à la consultation jusqu'en 1960. Depuis elle n'a pas présenté de rechute.

OBSERVATION N° 6

Madame C., 26 ans, consultante à la clinique médicale C.

Résumé : Agranulocytose à l'amidopyrine. Evolution en coups d'archet (3 poussées), splénomégalie lors des poussées. Traitement : extencilline prolongée, guérison.

Cette jeune femme, mère de 3 enfants, ne présente pas d'antécédents notables jusqu'au 18 mai 1956 ; elle est alors hospitalisée pour la première fois. En effet, depuis 15 jours environ, Madame C... présentait une angine entraînant un état infectieux sévère avec hyperthermie à 40° et rebelle aux antibiotiques (pénicilline et sporimacyne).

A L'ENTREE : la température est à 40°, la malade légèrement prostrée.

à l'examen bucco-pharyngé, il existe :

- une angine ulcéro-membraneuse siégeant sur les amygdales
- une stomatite : les gencives sont saignantes et douloureuses.

Le reste de l'examen permet de découvrir une légère splénomégalie. Il n'y a pas d'adénopathie : l'interrogatoire retrouve la notion d'un traitement l'amidopyrine (optalidon du 7 au 22 mars).

— La numération du 18-5-1956 montre une leucopénie extrême (300) des globules rouges à 4.000.000.

L'hémogramme du 19-5-56 fait faire le diagnostic d'agranulocytose :

G.R.	: 4.400.000
G.B.	: 700
P.N.	: 0%
L.	: 60%
M.M.	: 30%
G.M.	: 10%

La moelle 18-5-56 confirme ce diagnostic

Hémohistioblastes	: 8%
Myélocyte neutrophile	: 1%
Polynucléaire neutrophile	: 1%
Erythroblastes polychromatophiles	: 7%
Erythroblastes orthochromatiques	: 4%
Lymphocytes	: 73%
Plasmocytes	: 4%
Mégacaryocytes	: 2%

L'hémoculture revient stérile

Le groupe sanguin est O.Rh —

Le traitement mis en œuvre comprend :

- pénicilline 1.000.000 par jour
- streptomycine 1 gr. par jour
- Cortisone 200 mg. par jour pendant 10 jours.

L'état buccal s'améliore rapidement, la température régresse lentement en 15 jours. L'état hématologique s'améliore également comme le prouvent les hémogrammes, mais d'une façon assez lente avec réaction leucocytaire au 6^e jour.

<u>24-5-56</u>		<u>27-5-56</u>	
G.R.	5.000.000		5.240.000
G.B.	29.600		7.000
Plaquettes	180.000		
P.N.	20%		74%
L.	40%		18%
M.M.	30%		8%
G.M.	10%		

et le myélogramme (27-5-56)

Myéloblaste :	1%
Promyélocytes neutrophiles :	2%
Myélocytes neutrophiles :	13%
Métamyélocytes neutrophiles :	6%
Polynucléaires neutrophiles :	39,5%
Proérythroblastos :	2,5%
Erythroblaste basophile :	0,5%
Erythroblastos orthochromatiques :	23%
Erythroblastos polychromatophiles :	11%

La malade sort de l'hôpital le 27-7-56 à la demande de sa famille. Son état général est satisfaisant, cependant la rate est toujours perceptible.

Madame C. est réadressée dans **LE SERVICE DU Docteur FRAYSSE** **LE 2-5-58** par son médecin pour des anomalies globulaires importantes. En effet, l'hémogramme du 29-4-58 montre une leucopénie à 1.800 et une neutropénie à 16%. Elle est enceinte actuellement de 6 mois, se plaint d'une lassitude importante et d'une otorrhée intermittente.

A L'ENTREE : pâleur légère, apyrexie, la muqueuse bucco-pharyngée est normale. La moelle du 3-5-58 montre la disparition complète de la lignée granuleuse. La densité cellulaire est normale, les lignées érythroblastiques et mégacaryocytaires sont normales :

Hémohistioblaste :	1%
Myéloblastes :	3%
Proérythroblastos :	8%
Erythroblastos basophiles :	15%

Erythroblastes polychromatophiles :	26%
Erythroblastes orthochromatiques :	25%
Lymphocytes :	22%

Le traitement : terramycine (2 gr.), delta cortisone (60 mg.) et vitamine B 4 pendant 20 jours améliore l'état hématologique. On note sur les hémogrammes une importante réaction leucémoïde de Rohr, les leucocytes montant à 78.000 le 16-5-58.

	10-5-58	13-5-58	16-5-58
G.R. :	3.240.000	3.460.000	4.320.000
G.B. :	3.100	16.000	78.000
Plaquettes :	650.000	600.000	550.000
P.N. :	0 %	25 %	56 %
L. :	51 %	5 %	11 %
M.M. :	4 %	3 %	1 %
G.M. :	36 %	9 %	0 %
Myéloblastes :	2 %	1 %	0 %
Promyélocytes neutro :	1 %	23 %	2 %
Myélocytes neutrophiles :	4 %	32 %	18 %
Métamyélocytes neut. :	2 %	0 %	11 %
Erythroblastes :	4 %	0 %	1 %

	19-5-58	27-5-58	28-5-58
G.R. :	4.060.000	4.920.000	4.240.000
G.B. :	29.000	24.800	12.700
Plaquettes :	275.000	275.000	
P.N. :	67 %	80 %	
L. :	14 %	12 %	
M.M. :	5 %	5 %	
G.M. :	7 %	3 %	
Myélocytes :	7 %		

La moelle (17-5-58) s'améliore également :

Myéloblaste :	0,5%
Promyélocyte neutrophile :	0,5%
Myélocytes neutrophiles :	5 %
Polynucléaires neutrophiles :	57,5%
Erythroblastes basophiles :	1 %
Erythroblastes polychromatophiles :	10 %
Erythroblastes orthochromatiques :	15 %
Lymphocytes :	4 %
Plasmocyte :	1 %

La malade sort guérie du service le 31-5-58, des hémogrammes montrent régulièrement la conservation des leucocytes et des polynucléaires

4- 9-58 - G.B. :	6.100	—	P.N. :	66 %
4-12-58 - G.B. :	8.800	—	P.N. :	64 %
26- 6-59 - G.B. :	6.400	—	P.N. :	70 %

Troisième séjour : Le 30 juin 1959 la malade fait une tentative de suicide au doridène, la formule montre alors 58 % de polynucléaires.

LE 31 DECEMBRE 1959 UNE NOUVELLE poussée d'agranulocytose est déclenchée par l'administration d'amidopyrine (3 à 4 comprimés par jour pendant 3 semaines) pour des algies dentaires.

Cliniquement, elle présente à nouveau une stomatite ulcéro-membraneuses des deux amygdales, la rate est perçue, à bout de doigt.

L'hémogramme montre : (31-12-1959)

G.R. :	3.640.000
G.B. :	1.600
Plaquettes :	200.000
P.N. :	48 %
L. et M.M.	47 %
G.M. :	4 %
Cellules de Turck :	1 %

La moelle (31-12-1959) est pauvre, la granulopoïèse n'est pas mauvaise bien que peu d'éléments arrivent à maturité.

Myéloblaste :	1 %
Promyélocytes neutrophiles :	22 %
Myélocytes neutrophiles :	16 %
Myétamyélocytes neutrophiles :	9 %
Polynucléaires neutrophiles :	8 %
Proérythroblastos :	2 %
Erythroblastos basophiles :	2 %
Erythroblastos polychromatophiles :	9 %
Erythroblastos orthochromatiques :	28 %
Plasmocytes :	3 %

La température chute en 48 heures avec le traitement pénicilline 1.000.000 4 jours, terramycine 250 mg. pendant 6 jours, ACTH 50 mg. pendant 6 jours, Adénine, vitamine B 4.

Les hémogrammes montrent une amélioration rapide :

	4.1.1960	11.1.1960
G.R. :	3.880.000	5.440.000
G.B. :	8.400	14.400
Plaquettes :	280.000	210.000
P.N. :	36 %	77 %
L :	34 %	8 %
G.M. :	13 %	14 %
Myélocytes neutro :	1 %	
Métamyélocytes neutro :	15 %	
Plasmocytes :	1 %	1 %

C'est après cette troisième rechute que **MADAME C. VIENT A LA CONSULTATION** de la clinique médicale C, le docteur FRAYSSE s'interrogeant sur l'opportunité d'une splénectomie.

Mais le 2 février 1960 à la consultation, on ne perçoit plus la rate, l'hémogramme est normal, en particulier :

G.B. : 5.400 et P.N. : 70 %

La moelle, également :

Myéloblastes :	2 %
Promyélocytes :	6 %
Myélocytes neutrophiles :	28 %
Métamyélocytes neutrophiles :	15 %
Polynucléaires neutrophiles :	15 %
Erythroblastes basophiles :	6 %
Erythroblastes polychromatophiles :	6 %
Erythroblastes orthochromatiques :	10 %
Lymphocytes :	11 %
Plasmocyte :	1 %

Un traitement prolongé à l'extencilline (1.000.000 unités tous les 15 jours) lui est préconisé.

Avec cette thérapeutique, elle n'a plus présenté de poussées agranulocytaires ; les hémogrammes pratiqués de 1961 à 1963 montrent un nombre de globules blancs oscillant entre 5.800 et 12.000 et un pourcentage de polynucléaires neutrophiles entre 50 % et 82 %.

OBSERVATION 7.

Madame R.. Marie, 38 ans, clinique médicale C n° 17.395.

Résumé : Agranulocytose à la chloromycétine, traitement : terramycine, guérison.

En juillet 1960, un mois après un neuvième accouchement normal, elle présente une hyperthermie à 39°5 accompagnée d'arthralgies au niveau des poignets. Elle suit alors un traitement à la chloromycétine (8 comprimés par jour pendant dix jours), (la pénicilline étant responsable chez elle de réaction allergique).

Le 18 septembre 1960, apparaît une angine rouge hautement fébrile, ne cédant pas à la Tétracycline.

L'hémogramme pratiqué montre une leucopénie avec neutropénie :

G.R. :	3.890.000
G.B. :	4.800
P.N. :	20 %
L. :	42 %
M.M. :	36 %
Monocytes :	2 %

Le 26 septembre 1960, un adéno-phlegmon sous-angulo-maxillaire gauche s'ouvre spontanément ; le prélèvement montre un staphylocoque doré.

Mais à nouveau, les jours suivants, reprise thermique accompagnée d'abcès dentaires. L'hémogramme (15-10-60) montre une leucopénie peu importante (4.400), mais une grande neutropénie (3 %).

Elle entre à la clinique médicale C, le 25-10-1960.

A L'ENTREE, la température est à 39°,3 ; la malade présente une asthénie intense, une importante dysphagie ; l'haleine est fétide ; il existe des ulcérations et de l'œdème au niveau des gencives supérieures ; présence d'adénopathies sous-angulo-maxillaires ; la rate est perçue à 3 travers de doigt.

Le bilan biologique montre :

Hémogramme 26-10-1960 :

G.R. :	3.300.000
G.B. :	1.400
P.N. :	16 %
L. :	30 %
M.M. :	24 %
G.M. :	30 %
Plaquettes :	300.000

Au myélogramme 26-10-1960 la lignée granuleuse a presque totalement disparu ; réaction réticulaire nette.

Myélocytes neutrophiles :	2 %
Métamyélocytes neutrophiles :	3 %
Poly nucléaires neutrophiles :	4 %
Erythroblastes basophiles :	2 %
Erythroblastes polychromatophiles :	8 %
Erythroblastes orthochromatiques :	20 %
Lymphocytes :	40 %
Moyens monocytes :	18 %
Plasmocytes :	3 %
Mégacaryocytes conservés	

L'hémoculture demeure stérile.

Les tests d'hémolyse sont négatifs.

Le traitement : Terramycine (6 comprimés par jour, 19 jours), acide désoxyribonucléique et adénine vitamine B 4, entraîne la chute thermique et l'amélioration bucco-pharyngée en 48 heures.

L'amélioration hématologique est suivie par des hémogrammes, il n'y a pas de réaction leucémoïde de Rohr.

	G.R.	G.B.	P.N.	L.	M.M.	G.M.	Plaquettes
3-11-60	3.300.000	5.000	40 %	31 %	12 %	17 %	286.000
12-11-60	4.280.000	6.600	60 %	16 %	16 %	8 %	280.000
20-12-60	4.590.000	6.000	60 %	15 %	17 %	8 %	

La moelle montre le 18-11-1960 une régénération granuleuse avec prépondérance des polynucléaires (Myéloblastes : 5 % ; Myélocytes neutrophiles : 4 % ; Métamyélocytes : 6 % ; Polynucléaires neutrophiles : 29 %).

La malade sort du service sans traitement ; depuis elle va bien

OBSERVATION N° 8

Madame D... Marie-Marguerite 45 ans, clinique médicale C n° 17.911.

Résumé : Agranulocytose à rechutes évoluant depuis 1952 sur un terrain allergique. Rôle probable de l'amidopyrine malgré la négativité des leuco agglutinines. Traitement pénicilline, guérison.

On note dans ses antécédents la fréquence de crises migraineuses et de poussées d'urticaire.

EN 1952, elle présente une infection intestinale pour laquelle elle prend de la sulfaguanidine et de l'amidopyrine pyramidon, 4 suppositoires.

Deux mois plus tard, lors d'une angine, un hémogramme est pratiqué montrant 7 polynucléaires. L'amélioration est rapide avec la pénicilline.

Jusqu'en 1958, les hémogrammes sont sensiblement normaux. La malade continue à prendre fréquemment de la noramidopyrine lors de crises migraineuses.

EN 1958, elle présente des frissons accompagnés de céphalées et de poussées fébriles (39°6) ; l'hémogramme montre 5.500 G.B.

En 1959 nouvelle poussée fébrile avec 4.00 G.B. et 61 % P.N.

Le 7-3-61 la malade prend, à l'occasion de céphalées, de l'aspirine et de la noramidopyrine ; le lendemain les céphalées persistent mais accompagnées de vomissements et d'un état fébrile à 38°5.

L'hémogramme (17-3-61) montre :

G.B. : 4.000

P.N. : 7%

L. : 47%

M.M. : 13%

G.M. : 33%

La malade est alors hospitalisée dans le service du Pr. CROIZAT.

A L'ENTREE température à 38°5, angine érythémato-paaltacée de l'amygdale gauche accompagnée de petites adénopathies sous-maxillaires.

Il n'y a pas de splénomégalie.

Le bilan biologique montre :

Hémogramme (22 mars 1961)

G.R. : 4.770.000
G.B. : 1.000
P.N. : 0 %
L. : 52 %
M.M. : 32 %
G.M. : 16 %
Plaquettes : 295.000

Myélogramme : (23 mars 1961).

La moëlle est pauvre ; absence presque totale d'éléments de la lignée granuleuse ; importante réaction lympho-réticulaire.

Hémocytoblastes : 4 %
Promyélocytes neutrophiles : 2 %
Erythroblastes polychromatophiles : 3 %
Erythroblastes orthochromatiques : 29 %
Lymphoblastes : 3 %
Lymphocytes : 40 %
Moyens monocytes : 17 %
Plasmocytes : 2

L'électrophorèse montre une légère augmentation des α 2 globulines.

Les leuco-agglutinines sont négatives en présence de pyramidon.

Le traitement : pénicilline (2 millions par jours pendant 8 jours);
delta cortisone (20 mg. par jour pendant 9 jours);
adénine vitamine B 4 (10 jours).
acide désoxyribonucléique (10 jours).

entraîne une amélioration clinique (chute thermique en 4 jours) et hématologique suivie sur les hémogrammes.

	G.R.	G.B.	P.N.	L.	M.M.	G.M.	M.N.	Plaquettes
29- 3-61	4.700.000	5.600	18%	18%	42%	21%	1%	250.000
31- 3-61			43%	32%	12%	12%	1%	
11- 4-61		12.800	68%	20%	2%	10%		

On arrête le traitement le 11-4-61 ; depuis la malade va bien

OBSERVATION N° 9

Madame R... Léontine, cultivatrice, clinique médicale C. n° 18.425.

Résumé : Agranulocytose à la chloromycétine, réaction lymphoplasmocytaire médullaire très importante. Traitement : pénicilline, delta cortisone, guérison.

Elle ne présente pas d'antécédents particuliers.

L'histoire actuelle débute le 10-11-61 par une angine fébrile accompagnée de petites adénopathies cervicales persistant malgré un traitement à la chloromycétine (3 comprimés pendant 10 jours). De plus, installation d'une asthénie importante. Un hémogramme pratiqué alors montre une agranulocytose.

LA MALADE ENTRE DANS LE SERVICE LE 25-11-1961.

La température est à 38°6. Il existe une asthénie importante. L'examen bucco-pharyngé montre des piliers et un voile œdématisés recouverts de fausses membranes. Il existe quelques adénopathies cervicales carotidiennes droites, petites et dures.

A noter enfin, un subictère conjonctival ; le foie et la rate ne sont pas perçus. Le bilan biologique montre :

Hémogramme :

G.R. :	4.560.000
G.B. :	2.800
P.N. :	0 %
L. :	99 %
M.M. :	1 %
Plaquettes :	300.000

Myélogramme 27-11-61 :

Étalement riche avec persistance de mégacaryocytes et d'érythroblastes ; très rares myélocytes et promyélocytes. Nombreux plasmocytes et surtout îlots lymphoïdes abondants, probablement réactionnels. Réaction d'agranulocytose débordant un peu sur la lignée érythroblastique.

L'AMÉLIORATION EST RAPIDE : chute thermique en 7 jours, amélioration locale en 5 jours, avec le traitement :

pénicilline 2.000.000 par jour pendant 15 jours
streptomycine 2 gr. par jour pendant 8 jours
delta cortisone : 40mg. par jour pendant 10 jours et poursuivie pendant 2 mois à la dose de 10 mg.

Acide désoxyribonucléique et adénine vitamine B 4.

L'amélioration hématologique est reflétée par les hémogrammes. Elle est assez lente, 20 jours environ.

	G.R.	G.B.	P.N.	L.	M.M.	G.M.
25-11-61	4.560.000	1.800	0%	28%	36%	36%
30-11-61		1.200	0%	40%	28%	32%
4-12-61		1.800	4%	56%	12%	28%
9-12-61		2.600	46%	30%	12%	12%
11-12-61	3.000.000	3.600	46%	31%	12%	10%
13-12-61		5.800	43%	34%	17%	6%
16-12-61		6.000	59%	19%	11%	11%

OBSERVATION N° 10

Madame M... Marihe, 61 ans, couturière-clinique médicale C. N° 19.381.

Résumé : Agranulocytose à la paraoxypropionophénone (frénantol). Amélioration lente avec persistance d'une neutropénie (39 %).

Entre à la clinique médicale C. le 31-6-1962 pour épisodes infectieux à répétition.

Dans ses antécédents, il faut noter :

1°). L'apparition d'une maladie de Basedow, il y a sept ans, traitée, depuis à la para oxy propionophénone (frénantol).

2). En novembre 1960, une angine suivie d'une aphtose buccale et de manifestations infectieuses périphériques : suppuration périunguéal ; durant l'hiver, la malade prend régulièrement de l'aspirine (jusqu'à 12 comprimés par jour) et du soneryl (un le soir au coucher).

L'HISTOIRE ACTUELLE débute le 20-6-62 par l'apparition d'une hyperthermie à 40° et d'un placard érythémateux des membres inférieurs remontant jusqu'à la taille : il n'y a pas de prurit.

L'examen à l'entrée montre une malade hyperémotive, amaigrie (9 kilos en 6 mois) avec exophtalmie, tachycardie à 130 ; souffle systolique, évoquant une rechute basedowienne.

Le bilan biologique montre :

— une neutropénie à 6 %

— une moelle riche avec une nette éosinophilie (12 %) ; infiltration plasmo réticulaire assez importante ; les lignées granuleuses, érythroblastiques et mégacaryocytaires sont normales

— Le radio iode confirme l'hyperthyroïdie.

Devant l'absence de signes cliniques (pas d'angine, pas de température), à l'entrée, on ne donne comme traitement que de l'acide désoxyribonucléique et de la vitamine B 4 Adénine. On note d'autre par l'absence d'adénopathie et de splénomégalie.

Les hémogrammes montrent une amélioration assez lente de la neutropénie, il n'y a pas de réaction leucémoïde.

	G.R.	G.B.	P.N.	L.	M.M.	G.M.	Plaquettes
1- 7-62	4.000.000		9%	21%	62%	8%	278.000
6- 7-62	4.000.000	4.400	6%	54%	30%	10%	
14- 7-62	3.960.000	4.200	8%	44%	29%	19%	275.000
22- 7-62	4.200.000	4.000	6%	22%	63%	9%	
10- 8-62	4.400.000	5.000	8%	8%	67%	17%	
26- 9-62		4.000	31%	16%	36%	17%	
12- 2-63		3.600	39%	25%	12%	24%	

Un traitement à l'iode radioactif est pratiqué dès l'amélioration de l'Hémogramme. Depuis, la malade n'est plus revenue dans le service.

OBSERVATION N° 11.

Sœur B... Agnès, 41 ans, clinique médicale C n° 19.754.

Résumé : Agranulocytose à l'amidopyrine ; traitement : pénicilline corticoïdes ; guérison.

Hospitalisée dans le service du 21 octobre 1962 au 3 novembre 1962.

Dans ses antécédents, elle présente depuis de nombreuses années des crises migraineuses cédant à l'amidopyrine (optalidon prises régulières tous les mois).

L'HISTOIRE ACTUELLE débute en septembre 1962, par l'apparition d'une hyperthermie à 40° accompagnée d'une angine. Malgré un traitement à la Tétracycline et à la Chloromycétine (2 injections seulement) les signes locaux et généraux persistent. Un hémogramme est alors pratiqué. Il montre une leucopénie extrême (360) et une agranulocytose (0 % polynucléaires). Il existe également une légère anémie (3.500.000). Le chiffre des plaquettes est normal.

Le myélogramme du 30-9-1962 montre un étalement sanglant pauvre en éléments. Nombreux amas plaquettaires normaux ; persistance de quelques érythroblastes. Arrêt total de maturation au stade promyélocytaire, mais sans anomalie cytologique.

La malade est alors hospitalisée dans un hôpital militaire où l'on instaure un traitement à la pénicilline, associé à la corticothérapie. En quelques jours la température tombe, en même temps que s'améliorent l'état général et les lésions bucco pharyngées ; il faut noter l'apparition, le 30-9-1962, d'un subictère de durée brève. Il n'y a pas d'adénopathie, ni de splénomégalie.

Du point de vue hématologique, amélioration des hémogrammes. Elle est cependant **HOSPITALISÉE** au cours de sa maladie, à la clinique médicale C où elle suit un traitement à l'acide désoxyribonucléique et à la vitamine B 4 adénine.

Les différents hémogrammes pratiqués montrent l'amélioration sans réaction leucémoïde.

	G.R.	G.B.	P.N.	P.B.	L.	M.M.	G.M.	plaquettes
22-10-62	4.060.000	11.000	83 %		9 %	2 %	6 %	214.000
29-10-62	4.460.000	10.000	60 %	2 %	13 %	14 %	11 %	314.000
20-11-62	3.940.000	6.400	64 %		12 %	12 %	12 %	
4-12-62	4.000.000	4.400	51 %		25 %	19 %	5 %	
3- 1-63	4.553.000	7.880	70 %	2 %	16 %	2 %	10 %	
20- 8-63	4.580.000	8.200	55 %	8 %	26 %	1 %	10 %	
30- 3-65	3.880.000	8.000	70 %	4 %	7 %	10 %	9 %	258.000

Le myélogramme du 16-10-62 confirme l'amélioration, montrant un étalement de sang médullaire très dilué avec une nette polynucléose. (Myéloblastes : 1 % ; Promyélocytes neutrophiles : 2 % ; Métamyélocytes neutrophiles : 9 % ; Polynucléaires neutrophiles : 55 %). ainsi qu'une hyperplaquetose.

Les autres examens pratiqués montrent :

- **A l'électrophorèse** : augmentation légère des α 1 et des α 2 globulines ; diminution des γ globulines.
- le prélèvement de gorge (23-10-62) montre un protéus, un escherichia coli, un pyocyanique et un entérocoque.
- la recherche d'agglutinines antileucocytes en présence de pyramidon est négative, ainsi qu'en présence de Chloromycétine (2-11-62).

Cette malade est suivie régulièrement jusqu'en 1965. L'agranulocytose qu'elle a présentée est probablement due à la prise régulière d'amidopyrine. La chloromycétine ne semble pas devoir être incriminée car c'était une première prise et assez faible.

OBSERVATION N° 12.

Madame B... Elise, 45 ans, clinique médicale C, observation N° 20.803.

Résumé : Agranulocytose à l'Amidopyrine, Corticothérapie, guérison.

En 1958, hystérectomie ; depuis 1940, poussées rhumatismales au niveau des grosses articulations.

L'histoire actuelle débute le 13-6-64 par des douleurs violentes des épaules et du thorax, son médecin prescrit iodothionaiodine, vitamine B 1 et noramidopyrine (suppositoires) ainsi que du betnésol (4 comprimés par jour).

Le 25 juin 1964, apparition d'une angine avec température à 39°2 et importante asthénie. L'hémogramme montre une leucopénie à 2.800 avec absence de polynucléaire.

A L'ENTREE l'examen clinique est normal, on ne retrouve qu'une légère asthénie. Il n'y a pas d'adénopathie, ni de splénomégalie.

L'examen biologique montre :

Hémogramme 23-6-64 :

G.R. :	4.120.000
G.B. :	6.400
P.N. :	14 %
L. :	30 %
M.M. :	40 %
G.M. :	14 %
Plasmocytes :	1 %
Métamyélocytes :	1 %
Plaquettes :	194.000

Le **myélogramme** (29-6-64) montre une lignée neutrophile abondante :

Myéloblastes :	4 %
Promyélocytes neutrophiles :	10 %
Myélocytes neutrophiles :	30 %
Métamyélocytes neutrophiles :	12 %
Polynucléaires neutrophiles :	11 %
Proérythroblastes :	4 %
Erythroblastes basophiles :	4 %
Erythroblastes polychromatophiles :	8 %
Erythroblastes orthochromatiques :	10 %
Lymphocytes :	6 %
Plasmocytes :	1 %

Groupage sanguin : A 1 Rh +

L'électrophorèse montre une légère augmentation des α 2 et des γ globulines.

La malade suit comme traitement : Betnesol I. V. 10 jours ; Vitamine B 4 Adénine 10 jours.

	G.R.	G.B.	P.N.	L.	M.M.	G.M.	Plaquettes	Plasmoc.
1-7-64	4.100.000	6.400	37%	27%	28%	7%		1 %
3-7-64		7.900	52%	28%	17%	3%		
6-7-64	3.900.000	10.000	56%	39%	1%	4%	290.000	
7-7-64		11.400	60%	34%	4%	2%		
8-9-64	4.240.000	8.000	75%	13%	3%	9%	210.000	

Depuis la malade va bien.

OBSERVATION N° 13

Monsieur G... Adrien 59 ans, commerçant, clinique médicale C, N° 21.084.

Résumé : Agranulocytose à la Théno-Phénopipéridine (Sandostène)
Traitement Terramycine, Pénicilline, Corticoïdes, guérison.

Entre le 12-12-1964 dans le service du Professeur CROIZAT pour leucopénie et hyperthermie à 39° depuis une semaine.

On retient dans **ses antécédents** :

- l'apparition d'un psoriasis à l'âge de 15 ans
- l'évolution, depuis 1940, d'une artérite oblitérante qui conduit en 1962, à une amputation de jambe.

Récemment, en l'espace de deux mois, le malade fait à l'extrémité inférieure des avant-bras trois poussées de psoriasis ; on lui ordonne : des vitamine PP et B et de la théno-phéno pipéridine (sandosthène).

L'histoire actuelle : remonte à une dizaine de jours : pharyngite et température à 39° en plateau, rebelle au traitement pénicilliné (1 million par jour). Le médecin demande alors un **hémogramme** qui révèle une leucopénie à 700 avec :

G.R. : 3.920.000

P.N. : 8 %

M.M. : 30 %

M. : 10 %

L. : 52 %

A L'ENTREE DANS LE SERVICE l'état général est bien conservé malgré un léger amaigrissement. L'examen bucco-pharyngé retrouve une gorge rouge et un herpès labial : à l'auscultation, quelques râles bronchitiques disséminés, souffle systolique de base. Au niveau de la région inguinale gauche existent une tuméfaction du volume d'une pointe et une adénopathie rétro-crurale satellites d'un vieil ulcère de jambe ; mais l'on ne retrouve pas d'autre adénopathie et la rate n'est pas perçue.

L'hémogramme pratiqué à l'entrée (12-12-1964) montre :

G.R. :	3.900.000
G.B. :	2.200
Plaquettes :	386.000
P.N. :	10 %
P.B. :	2 %
L. :	22 %
M.M. :	38 %
G.M. :	24 %
Plasmocytes :	4 %

Le **myélogramme** montre des grains médullaires comportant surtout de la trame conjonctive grasseuse avec d'assez nombreux plasmocytes ; la lignée granuleuse n'est représentée que par quelques formes jeunes (promyélocytes). Les érythroblastes sont mieux représentés. Les mégacaryocytes sont en nombre satisfaisant.

- L'hémoculture (14-12-64) revient stérile.
- le pus du ganglion montre un staphylocoque doré.
- Au prélèvement de gorge, il existe un staphylocoque doré et un entérocoque.
- A l'électrophorèse, on note une élévation moyenne des globulines.
- Le groupe sanguin est A1 Rh +

Le traitement : Terramycine I. V. 1 g par jour pendant 9 jours. Pénicilline 3 millions par jour pendant 9 jours ; Méthyl Delta hydrocortisone 80 mg par jour, 13 jours, puis 40 mg. 15 jours.

entraîne la normalisation thermique en 24 heures avec une reprise thermique au 9^e jour cédant à la Pénicilline (2 millions par jour 10 jours) alors que l'amélioration hématologique est prouvée par les hémogrammes.

	G.R.	G.B.	P.N.	L.	M.M.	G.M.	Myélo- cytes	Métamyélo- cytes	Plaquettes
14-12-64	3.320.000	2.000	18 %	34 %	32 %	16 %			
16-12-64		5.000	37 %	22 %	12 %	18 %	9 %	2 %	300.000
18-12-64	4.260.000	16.800	86 %	3 %	5 %	5 %	1 %		200.000
21-12-64	4.840.000	38.900	82 %	10 %	7 %	1 %	11 %	4 %	425.000
28-12-64		7.200	59 %	8 %	7 %	11 %			

Nous n'avons pas revu le malade depuis, mort subitement le 31-1-65.

OBSERVATION N° 14

Madame G... Madeleine, 29 ans, clinique médicale C N° 21.210.

Résumé : Agranulocytose transitoire à l'amidopyrine, traitement érythromycine, corticoïdes, guérison.

Madame G... présente dans ses antécédents des angines fréquentes, en particulier 3 angines phlegmoneuses à 17, 19 et 21 ans. D'autre part, de puis le début de l'année 1964 elle se plaint de douleurs au niveau des poignets, des coudes, et des genoux qui font faire le diagnostic de P.C.E. Malgré un traitement à la Méthyl Delta hydrocortisone, l'affection s'étend aux hanches et à la colonne cervicale. En juillet 1964 deux injections de sels d'or mal supportées, puis 18 de sels de cuivre entraînent une rémission de deux mois.

En février 1965, elle présente une nouvelle poussée rhumatismale avec hyperthermie à 40°, frissons, arthralgies et limitation des mouvements ; elle prend alors de la bête méthasone, de la Pénicilline et de la Chloromycétine (11 suppositoires en tout), ainsi que de l'Amidopyrine (Compralgy) assez régulièrement.

Un hémogramme pratiqué le 17-4-65 montre une leucopénie (2200) avec agranulocytose.

A L'ENTREE : le 17-4-65, la malade n'a plus de température, on note seulement un amaigrissement de 15 kilos chez une obèse. Il existe une discrète limitation des mouvements à la mobilisation des articulations. La rate, le foie ne sont pas perçus ; il n'existe pas d'adénopathie.

Le premier hémogramme confirme cette agranulocytose qui semble bien être d'origine toxo-allergique à l'Amidopyrine plutôt qu'à la Chloromycétine qui donnerait une forme plus grave.

Le myélogramme (3-5-65) montre une moelle riche et granuleuse, les érythroblastés et les mégacaryocytes sont normaux.

Les leuco et les thrombo agglutinines sont négatives.

A l'électrophorèse, il existe une augmentation des α 2 et des γ globulines.

Le traitement : Bétaméthasone (30 mg. par jour, 15 jours) Erythromycine (100 mg. par jour, 15 jours) Acide désoxyribonucléique et vita-

mine B 4, Adénine entraîne une régression des arthralgies et des signes hématologiques montrés par les hémogrammes :

	GR	GB	PN	PB	PE	L	MM	GM	Plaquettes
20-4-65	4.450.000	9.100	92%		1%	3%	1%	3%	285.000
28-4-65		10.500	62%	2%	1%	15%	4%	16%	340.000
6-5-65	5.400.000	5.800	49%		5%	12%	14%	20%	
9-6-65	3.520.000	13.600	75%	1%	2%	17%	3%	2%	
16-7-65		10.000	80%	1%		13%		6%	
21-9-65	4.300.000	9.500	75%		2%	13%	4%	6%	420.000

Depuis, la malade n'est plus revenue dans le service.

OBSERVATION N° 15

Monsieur G., Roger, pharmacien, 52 ans, clinique médicale C n° 21.960.

Résumé : Agranulocytose à la Phényl indane Dione, traitement pénicilline, Méthyl Delta hydrocortisone, guérison.

N'a jamais rien eu jusqu'en avril 1965 où il présente un épisode angineux brutal pour lequel il est mis à un traitement anticoagulant : indane-dione (phényl, deux comprimés par jour) ; il reprend ses activités normales après huit jours de repos.

LE 15-6-1965 apparaît une angine hautement fébrile (39°) ne cédant pas aux traitements locaux, ni à la Tétracycline ; d'autre part, apparition d'une asthénie et d'une anorexie importantes.

L'hémogramme montre une leucopénie (900) avec neutropénie (5 %).

A L'ENTREE dans le service du Professeur CROIZAT, il est pâle, subictérique. L'angine a disparu, mais il existe quelques ulcérations gingivales. On ne perçoit ni rate, ni foie, ni adénopathie.

Les examens biologiques montrent :

Hémogramme (26-5-65).

G.R. :	3.150.000
G.B. :	1.200
P.N. :	28 %

L. :	20 %
M.M. :	24 %
G.M. :	12 %
Plasmocytes :	12 %
Métamyélocytes N :	4 %
Plaquettes :	273.000

Le myélogramme du 28-5-65 montre des grains médullaires constitués d'une trame cohérente. Présence de nombreux mégacaryocytes. La série érythroblastique est normale. Disparition quasi totale de la série neutrophile (un seul promyélocyte sur plusieurs dizaines de champs). La lignée basophile conserve ses représentants. Contingent lymphoïde abondant.

Le prélèvement de gorge (26-5-65) montre un bacille pyocyanique et un streptocoque viridans.

A l'électrophorèse, il existe une augmentation des α 1 et des α 2 globulines.

Les leuco et thrombo agglutinines avec et sans pindione sont négatives.

Le groupe sanguin est : A 1 Rh +

Le traitement : Pénicilline 4 millions pendant 5 jours, puis 2 millions 10 jours, associée à de la Méthyl Delta hydrocortisone I. V. d'abord puis par voie buccale, amène une défervescence rapide et la cicatrisation des ulcérations gingivales.

L'amélioration hématologique est assez rapide avec une importante réaction leucémoïde à la fin de la deuxième semaine (15-6-65).

	GR	GB	PN	L	MM	GM	Myélo- cytes	Méta- myélos	Promyé- cytes	Plaquettes
5-65	3.260.000	2.300	58%	8%	12%	14%		8%		273.000
6-65	3.660.000	5.600	73%	7%	9%		6%	2%	3%	600.000
6-65	4.400.000	8.500	67%	3%	3%	4%	14%	4%	5%	448.000
6-65	4.320.000	16.300	66%	2%	1%	6%	21%	2%	2%	
6-65	4.000.000	46.000	65%	6%	3%	9%	13%	4%		255.000
6-65	4.500.000	12.600	67%	16%	2%	14%	1%			
7-65	4.000.000	12.400	73%	15%	3%	9%				
7-65	4.380.000	6.400	71%	15%	8%	6%				

Le myélogramme du 29-5-65 montre un étalement pauvre ne contenant presque que des éléments granuleux, et peu d'érythroblastes. Léger plasmocytose (5 %). Présence de mégacaryocytes.

Celui du 5-6-65 : grains médullaires riches : la série neutrophile est très abondante ; sa maturation est correcte ; érythroblastes et mégacaryocytes normaux.

Depuis la malade est régulièrement en consultation ; un traitement à la Méthyl Delta hydrocortisoïde (7 mg par jour) est encore en cours.

AGRANULOCYTOSES ESSENTIELLES

OBSERVATION N° 16

Monsieur C... Robert, âgé de 50 ans, clinique médicale C. n° 3.607.

Résumé : Agranulocytose type SCHULTZ récidivante ; décès lors de la deuxième poussée.

Il est hospitalisé le 28-10-49 pour hyperthermie à 40° et angine ulcéro-nécrotique.

Le malade dans les antécédents duquel on ne relève aucun fait notable avait déjà été suivi dans le service il y a plusieurs années pour une agranulocytose type SCHULTZ ; la guérison obtenue, on en perd toute trace.

Mais à l'ENTREE, le 28-10-49, l'aspect du sujet est inquiétant évoquant une rechute extrêmement grave : asthénie sidérante et tableau de septicémie avec température à 40° et frissons.

L'examen de gorge montre une angine ulcéro-nécrotique exhalant une odeur fétide et se traduisant par une dysphagie marquée, une stomatite compliquée d'un trismus douloureux des arcades dentaires, une réaction ganglionnaire modérée avec notamment des adénopathies sous-maxillaires. Ce processus ulcéro-nécrotique local se double de lésions cutanées bulleuses disséminées au niveau des membres.

L'examen cytologique du sang périphérique confirme le diagnostic en montrant une leucopénie modérée à 3.000 blancs, mais une absence totale de granulocyte. Le nombre des hématies et des plaquettes est normal.

Malgré la thérapeutique (pénicilline 2 millions, nucléotides de pentose), l'état général s'aggrave rapidement, la température reste en plateau. Traitement : auréomycine, guérison.

Après une transfusion intra-sternale, le 30-10-1949, soit 2 jours après son entrée.

OBSERVATION N° 17

Mademoiselle F... Georgette, 20 ans, clinique médicale C n° 5.888.

Résumé : Agranulocytose pure après phlegmon de l'amygdale.
Traitement : Auréomycine, guérison.

Aucun antécédent particulier.

L'histoire actuelle débute en janvier 1951 par une angine érythémateuse cédant à la pénicilline. Le 22-2-1951 la malade présente à nouveau une dysphagie importante, des céphalées, une asthénie et une hyperthermie à 40°. Le prélèvement de gorge montre un pneumocoque et un pneumobacille de FRIEDLANDER ; malgré la pénicilline et à dater du 28-2-51, 3 gr. d'auréomycine, la température ne tombe pas. Un hémogramme pratiqué montre alors une leucopénie à 700 avec agranulocytose.

Le myélogramme montre la pauvreté de la moelle en éléments granuleux.

La malade entre dans le service du Professeur CROIZAT le 1-3-1951

A L'ENTREE la température est à 39°. L'examen bucco-pharyngé montre une angine ulcéro-nécrotique située sur les amygdales, le voile et les piliers, la rate est perceptible à bout de doigt.

L'hémogramme du 2-3-51 confirme l'agranulocytose.

G.B. :	4.800
P.N. :	0 %
L. :	24 %
M.M. :	56 %
G.M. :	18 %
Cellules de Turk :	2 %
Plaquettes :	normales sur lame

Le myélogramme du 2-3-1951 montre la disparition complète des éléments de la lignée granuleuse et une réaction plasmocytaire importante :

Hémohistioblastes :	1 %
Hémocytoplastes :	1 %
Myéloblastes :	1 %
Myélocytes neutrophiles :	1 %
Myélocytes éosinophiles :	1 %
Erythroblastes basophiles :	4 %
Erythroblastes polychromatophiles :	12 %
Erythroblastes orthochromatiques :	12 %
Globules rouges nucléés :	1 %
Lymphocytes :	26 %
Moyens monocytes :	6 %
Monocytes :	6 %
Cellules endothéliales :	8 %
Plasmocytes :	16 %
Cellules de Turk :	5 %

Quant aux autres examens :

l'hémoculture revient stérile

le prélèvement de gorge montre un entérocoque.

On continue dans le service le traitement à l'auréomycine (3 gr. par jour). La température tombe en 48 heures, alors que l'état local s'aggrave avec apparition d'un trismus. Le 10-3-51, on note du côté gauche, sur le pilier antérieur du voile du palais, un orifice d'où sort le pus d'un phlegmon de l'amygdale.

L'amélioration hématologique est suivie par les hémogrammes :

	GR	GB	PN	L	MM	GM	Myélo- cytes	Méta- myélocytes
6- 3-51	4.390.000	7.000	26 %	12 %	30 %	30 %	1 %	1 %
10- 3-51	4.400.000	12.000	51 %	10 %	11 %	11 %	15 %	2 %

La moelle du 6-3-51 montre la régénération granulocytaire :

Hémohistioblastes :	1 %
Myéloblastes :	3 %
Promyélocytes :	33 %
Myélocytes :	34 %
Métamyélocytes :	10 %
Polynucléaires :	1 %

Proerythroblastes :	0,5 %
Erythroblastes basophiles :	1,5 %
Erythroblastes polychromatophiles :	2,5 %
Erythroblastes orthochromatiques :	3 %
Lymphocytes :	6 %
Moyens monocytes :	0,5 %
Plasmocytes :	4 %

Sort guérie le 16-3-51, depuis elle n'a pas présenté de rechute.

OBSERVATION N° 18

Mademoiselle R... Lucette, 23 ans, clinique médicale C. N° 6837.

Résumé : Agranulocytose pure, pénicilline, guérison.

Pas d'antécédent notable, fausse couche provoquée en septembre 1951. La malade reprend son travail.

Le 15 octobre 1951, angine banale cédant à une thérapeutique locale.

Début novembre, la malade présente un accès de fièvre à 40°, des rachialgies et des frissons ; malgré l'aspirine, la température oscille entre 38 et 39°5 pendant une dizaine de jours.

A L'ENTREE dans le service, le° 19 novembre 1951, la température reste à 39°. L'état général est bien conservé. L'examen clinique révèle une légère splénomégalie, il n'y a pas d'adénopathie.

L'hémogramme montre (20-11-51)

G.R. :	3.790.000
G.B. :	1.200
P.N. :	10 %
L. :	4 %
M.M. :	56 %
G.M. :	27 %
Cellules de Turck :	3 %

et le myélogramme (20-11-51) une moelle sensiblement normale.

Myéloblastes :	4 %
Promyélocytes neutrophiles :	14 %
Métamyélocytes neutrophiles :	7 %
Polynucléaires neutrophiles :	26 %
Polynucléaires éosinophiles :	1 %
Erythroblastes basophiles :	5 %
Erythroblastes orthochromatiques :	2 %
Lymphocytes :	30 %
Moyens monocytes :	5 %
Plasmocytes :	6 %

L'hémoculture demeure stérile.

Le traitement : pénicilline 2.000.000 et 500 cc. d'extraits leucocytaires tous les deux jours, pendant 15 jours, entraînent une guérison clinique (chute thermique en 3 jours) et hématologique appréciée par les hémogrammes.

	GB	GR	PN	PE	L	MM	GM	Cellules de Turck
22-11-51	4.390.000	12.000	16 %	8 %	18 %	46 %	11 %	1 %
4-12-51	4.180.000	12.200	27 %	6 %	9 %	44 %	13 %	1 %
19-12-51	4.530.000	7.400	50 %	5 %	6 %	32 %	7 %	

Le myélogramme (22-12-51).

Myéloblastes :	1 %
Myélocytes neutrophiles :	9 %
Métamyélocytes neutrophiles :	22 %
Polynucléaires neutrophiles :	22 %
Polynucléaires éosinophiles :	1 %
Erythroblastes basophiles :	2 %
Erythroblastes orthochromatiques :	1 %
Lymphocytes :	35 %
Monocytes :	4 %
Plasmocytes :	3 %

Elle sort le 22 décembre 1951. La malade est suivie à la consultation jusqu'au 14 septembre 1954. Les hémogrammes pratiqués sont normaux le dernier en particulier montrait 7.200 leucocytes et 64 % de polynucléaires neutrophiles.

OBSERVATION N° 19

Madame L... Antoinette 31 ans, clinique médicale C n° 11.591.

Résumé : Agranulocytose récidivante. Traitement : pénicilline, cortisone, guérison.

Dans ses antécédents, on note la fréquence des angines, en particulier :

- en 1944 une angine pseudo membraneuse
- en 1952 une angine ulcéro-nécrotique avec dysphagie importante, haleine fétide, gencives tuméfiées.
- en octobre 1955, une angine rouge, on notait alors la présence de petites adénopathies carotidiennes.

L'hémogramme montre (26-10-1955).

G.R. :	4.200.000
G.B. :	3.100
P.N. :	3 %
L. :	81 %
M.M. :	13 %

guérison avec Terramycine

- A nouveau le 12-2-56, angine pultacée et température à 40°5

L'hémogramme du même jour montre une leucopénie (1300) et une agranulocytose (1 %).

L'étude de la moelle confirme ce diagnostic (absence d'élément granuleux).

Madame L... est alors HOSPITALISEE dans le service du Professeur CROIZAT où l'on note : une angine rouge diffuse sur le voile, les piliers le pharynx ainsi que des points blancs sur le pilier droit, de légères adénopathies jugulo-carotidiennes gauches, un état général bien conservé malgré une température élevée (39°). Il n'y a pas de splénomégalie

L'hémogramme montre (20-2-56) :

G.R. :	4.700.000
G.B. :	1.800
P.N. :	12 %
L. :	4 %
M.M. :	16 %
G.M. :	58 %

Plaquettes normales sur lame

La moelle (20-2-56) montre un arrêt d'évolution de la série granuleuse au stade métamyélocytaire :

Hémohistioblastes :	2 %
Myéloblastes :	3 %
Promyélocytes neutrophiles :	15 %
Myélocytes neutrophiles :	16 %
Métamyélocytes neutrophiles :	10 %
Polynucléaires neutrophiles :	5 %
Erythroblastés basophiles :	3 %
Erythroblastés polychromatophiles :	2 %
Erythroblastés orthochromatiques :	4 %
Globules rouges nucléés :	6 %
Lymphocytes :	18 %
Moyens monocytes :	5 %
Monocytes :	2 %
Plasmocytes :	8 %
Cellules endothéliales :	1 %

Le prélèvement de gorge du 24-2-56, montre un entérocoque, celui du 28-2-56 montre un streptocoque viridans et un escherichia coli.

L'hémoculture reste stérile.

Les tests anti streptococciques sont normaux :

Antihyaluronidases :	8.000 U
Antistreptokinases normales	
Antistreptolysines :	200 U

Le traitement : Pénicilline 1.000.000 par jour
Cortisone 200 mg. par jour
est poursuivi pendant 8 jours ; il entraîne une chute thermique rapide (5 jours), et une amélioration hématologique.

	G	G	PN	L	MM	GM
1-3-56	4.650.000	10.200	67 %	24 %	2 %	7 %
20-3-56		10.000	64 %	14 %	10 %	12 %

Au myélogramme (13-3-56) importante régénération des éléments de la lignée granuleuse

Myéloblastes :	2 %
Promyélocytes neutrophiles :	5 %
Myélocytes neutrophiles :	26 %
Métamyélocytes neutrophiles :	32 %
Polynucléaires neutrophiles :	16 %
Proérythroblastes :	1 %
Erythroblastes basophiles :	3 %
Erythroblastes orthochromatiques :	5 %
Globules rouges nucléés :	5 %
Lymphocytes :	2 %
Plasmocytes :	3 %

La malade sort du service le 3-2-56, depuis, elle a toujours été en bonne santé. Un hémogramme récent montrait : Leucocytes : 6.000 ; Polynucléaires 65 %.

OBSERVATION N° 20

Madame M... Raymonde, 20 ans, consultante.

Résumé : Agranulocytose au cours d'une hépatite virale, guérison de l'agranulocytose, mais décès par coma hépatique.

Dans ses antécédents nous retrouvons une angine avec altération sanguine sur laquelle nous n'avons pas de précision, il y a 5 ans.

— Une aménorrhée débutant le 1^{er} avril 1955 pour laquelle elle prend une association de Progestérone et de Folliculine.

L'histoire actuelle débute le 1^{er} juin par un ictère franc, les urines sont foncées, les matières décolorées. Il existe un prurit tenace ; l'ictère disparaît totalement le 1^{er} août.

Rechute ictérique le 15 août 1955 ; l'amélioration se fait en 15 jours. En octobre et novembre 1955, la malade fait de nouvelles poussées ictériques.

En décembre, l'ictère réapparaît, elle entre pour un bilan précis à l'Hôpital Saint-Joseph, le 17 janvier 1956.

A L'ENTREE l'ictère est généralisé franc, il n'y a pas de nausée, pas de vomissement, pas de douleur, la température est normale, le foie est perçu à deux travers de doigts.

Les examens montrent des tests hépatiques très perturbés, un taux de protides abaissé (37 gr). Le rapport sérine sur globuline est de 0,80. La bilirubine est augmentée : 44,8 U.

Le tubage duodéal (21-1-1956), ne ramène pas de bile lors d'une première excitation, ni lors d'une seconde trois quarts d'heure après.

L'hémogramme est normal.

Le 21 janvier 1956, la malade présente un état infectieux ; la température est à 39°, il existe une angine rouge douloureuse sur le voile du palais ; il n'y a pas d'adénopathie ni de rate ; la malade est très asthénique.

Le bilan hématologique montre :

G.R. : 4.000.000
G.B. : 3.100
P.N. : 12 %
L. : 80 %
G.M. : 8 %
Plaquettes normales sur lame.

Au myélogramme (25-1-1956)

La moelle est riche avec des grains nombreux. Légère réaction plasmocytaire. Arrêt de maturation de la lignée granuleuse au stade myélocytaire :

Myélocytes neutrophiles :	48 %
Métamyélocytes neutrophiles :	2,5 %
Polynucléaires neutrophiles :	1,5 %
Lymphocytes :	2 %
Plasmocytes :	4 %
Mégacaryocytes :	0,5 %
Proérythroblastes :	8 %
Erythroblastes polychromatophiles :	12 %
Erythroblastes acidophiles :	21 %
Myéloblastes neutrophiles :	0,5 %

Les autres examens montrent : électrophorèse (24-1-1956)

Albumine :	25,3
α 1 Globuline :	5,3
α 2 Globuline :	6,8
β Globuline :	14,4
Gamma globuline :	40,2

Le 25 janvier 1956, la prothrombine est de 25 %, le temps de saignement 5 minutes, le temps de coagulation 11 minutes.

Le prélèvement de gorge montre du staphylocoque blanc, des escherichia coli et du candida albicans.

Le Professeur REVOL appelé en consultation confirme le diagnostic d'agranulocytose, et fait associer au traitement antibiotique un traitement corticoïde, le 25 janvier 1956 :

L'hémogramme s'améliore : (27 janvier 1956).

P.N. :	58 %
L. :	14 %
M.M. :	10 %
M. :	18 %

La moelle montre encore un arrêt de maturation de la série granuleuse.

Myéloblastes :	3 %
Promyélocytes neutrophiles :	18 %
Myélocytes neutrophiles :	20 %
Métamyélocytes neutrophiles :	3 %
Proérythroblastos :	1 %
Erythroblastos basophiles :	3 %
Erythroblastos polychromatophiles :	10 %
Erythroblastos orthochromatiques :	6 %
Globules rouges nucléés :	9 %
Erythroblastos erriprives :	7 %
Lymphocytes :	10 %
Moyens monocytes :	9 %
Plasmocytes :	1 %

Le 7 février 1956, brutalement la malade présente un état délirant la conscience est très perturbée. L'examen neurologique est normal (F. O. normal).

L'hémogramme montre

G.R. : 4.420.000
G.B. : 17.800
P.N. : 86 %
L. : 8 %
G.M. : 6 %

Malgré le traitement : Pénicilline : 2 millions
extraits de foie I.V.
Vitamine K
sérum glucosé hypertonique
la malade meurt le 8-2-56 dans une agitation importante et une inconscience totale.

Il faut noter la baisse de la prothrombine :

27-1-1956 : Prothrombine : 29 %
30-1-1956 : Prothrombine : 22 %
0-2-1956 : Prothrombine inférieure à 10 %

L'autopsie montre une ascite, un foie plutôt petit cadré sous les côtes, pâle. Le lobe droit, à la coupe, est d'aspect normal avec des îlots de consistance dure ; le lobe gauche est jaunâtre et mou.

La rate et le rein gauche sont d'aspect normal.

Les trois fragments sont examinés histologiquement mais sont le siège d'altérations cadavériques importantes en particulier au niveau du foie où toute structure cellulaire a disparu.

OBSERVATION N° 21

Monsieur R... Julien, 35 ans, clinique médicale C n° 13.650.

Résumé : Agranulocytose après deux phlegmons amygdaliens. Décès malgré le traitement delta cortisone, oxytétracycline, pénicilline.

On ne retient dans ses antécédents qu'une crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 18 ans, traitée par du salicylate de soude.

L'histoire actuelle débute le 6 août par un abcès amygdalien entraînant une hyperthermie à 40°. L'abcès se fistulise spontanément et

M. R... reprend son travail. Dix jours après, un nouveau phlegmon est cette fois incisé par un spécialiste O.R.L. Ce dernier ordonne également un traitement antibiotique ; malgré le Chlortétracycline et la Spiramyclyne, température et dysphagie demeurent inchangées et l'état général s'aggrave peu à peu.

Le 11-10-57 un hémogramme est pratiqué, révélant une leucopénie importante (1.000) et une agranulocytose. Une hémoculture (8-10-57) revient stérile.

A L'ENTREE dans le service le 12-10-1957 l'aspect du malade est inquiétant, l'abattement profond, le teint jaunâtre, l'asthénie très marquée, la température plafonne à 40 degrés.

L'examen bucco-pharyngé montre : au niveau de l'amygdale droite un exsudat membraneux la recouvrant totalement. La rate est nettement perçue à la palpitation ; il existe un sub-ictère conjonctival. Il n'y a pas d'adénopathie, ni de splénomégalie. La numération montre une anémie à 3.100.000, une leucopénie à 1.000 ; La formule :

P.N. : 0 %

L. : 91 %

M.M. : 9 %

Une ponction sternale est alors effectuée (11-10-57), elle révèle une moelle pauvre avec des éléments érythroblastiques conservés ; lymphocytes et plasmocytes nombreux, pas de leucoblastes.

Les autres examens :

H.V.D.B. : direct + ; total 4

Tests hépatiques (16-10-57) HANGER : + + +

M.L. 3,5

Floculation : +

L'hémoculture (15-10-57) demeure stérile.

Au prélèvement de gorge (17-10-57) : présence de staphylocoque et d'entérocoque

A l'électrolèse (16-10-57) : augmentation des γ globulines et forte élévation des α 1 globulines.

Le malade est traité à la delta cortisone (30 mg par jour), à la pénicilline (2 millions) ; perfusion de sang de 500 cc.

Le traitement est sans effet sur la température ; bien au contraire, les signes fonctionnels s'exagèrent, parallèlement aux aspects cytologiques périphériques et médullaires.

15-10-57 : sang périphérique :

G.B. :	2.600
P.N. :	1 %
L. :	90 %
M.M. :	9 %
Plaquettes :	507.000

17-10-57

G.R. :	3.080.000
G.B. :	1.200
P.N. :	0 %
L. :	60 %
M.M. :	30 %
G.M. :	10 %

17-10-57 - Au myélogramme : moelle pauvre mais il y a toujours conservation des éléments érythroblastiques et mégacaryocytaires ; présence de nombreux éléments lymphoïdes et plasmocytaires.

Devant l'aggravation de l'état général, on essaye l'A.C.T.H. 50 mg. par jour et l'oxytétracycline, mais la fièvre ne cède pas, l'ictère se fonce, et le malade présente une hémorragie intestinale de sang rouge.

Le 19-10-57, la famille emmène le malade qui décède le lendemain.

OBSERVATION N° 22

Madame S... Madeleine, 37 ans, clinique médicale C n° 13.758.

Résumé : Agranulocytose à rechutes (3). Traitement : Pénicilline, Corticoïde, Delta, Cortisone. Guérison.

Sans antécédent particulier jusqu'en juin 1953, où elle est hospitalisée à la clinique St-Joseph (Clermont-Ferrand), à la suite d'une extraction de dent de sagesse, pour angine fébrile.

L'hémogramme pratiqué alors montre une leucopénie à 800 ; au niveau de la moelle, disparition complète de la lignée granuleuse. La Pénicilline et l'A.C.T.H. amènent la guérison en 8 jours.

L'**histoire actuelle** débute le 31 octobre 1957 par un épisode grip-pal avec température à 39°, courbature, toux, expectoration et ano-
rexie.

La température cède en 48 heures avec aspirine, quinine ; 8 jours après, apparition d'une angine très douloureuse pour laquelle le méde-
cin traitant ordonne Pénicilline, 1.000.000 par jour.

Malgré ce traitement, la température persiste et l'hémogramme du 19-11-57 montre une leucopénie à 2.500 et une agranulocytose (alors que les globules rouges sont normaux : 4.400.000).

Madame S... est alors hospitalisée dans le service du Professeur CROIZAT le 20-11-57.

A L'ENTREE elle conserve un état général très satisfaisant, mais présente une température à 39°5. L'examen clinique ne montre qu'une angine érythémateuse siégeant sur les amygdales, le voile et les piliers. le foie et la rate ne sont pas perçus, il n'y a pas d'adénopathie.

Le myélogramme montre (20-11-57) une moelle riche avec une pré-
dominance des formes jeunes granuleuses :

Hémohistioblastes :	2 %
Hémocytoblastes :	2 %
Myéloblastes :	18 %
Promyélocytes neutrophiles :	20 %
Myélocytes neutrophiles :	20 %
Métamyélocytes neutrophiles :	9 %
Polynucléaires neutrophiles :	3 %
Proérythroblastos :	3 %
Erythroblastos polychromatophiles :	4 %
Erythroblastos orthochromatiques :	8 %
Lymphocytes :	9 %
Plasmocytes :	2 %

A l'électrophorèse 25-11-57 il existe une augmentation des α 1 et des α 2 globulines.

L'hémoculture revient stérile

Le groupe sanguin est O Rh +

Les test anti streptococciques sont normaux :

Antihyaluronidases : — de 5.000 U
Antistreptolysines : — de 200 U

Au prélèvement de gorge : présence d'entérocoque.

Le traitement : pénicilline : 2.000.000 par jour, 17 jours. Delta cortisone 40 mg. par jour, 17 jours, entraîne la chute thermique en 48 h. et l'amélioration hématologique appréciée par les hémogrammes avec importante réaction leucémoïde au 8^e jour.

	GR	GB	PN	L	MM	GM	Myélo-Métamyélocytes	Plaquettes
23-11-57	4.000.000	1.200	2 %	24 %	48 %	26 %		
25-11-57		2.500	16 %	28 %	35 %	13 %	8 %	
26-11-57		3.600	28 %	4 %	24 %	15 %	29 %	
27-11-57		5.600	34 %	15 %	16 %	8 %	25 %	2 %
28-11-57		10.800	64 %	7 %	6 %	7 %	12 %	4 %
29-11-57		18.600	75 %	7 %	2 %	2 %	14 %	200.000
5-12-57	4.300.000	8.600	79 %	5 %	11 %	4 %	1 %	

et les **myélogrammes** du 29.11.57 et 30.11.57.

Myéloblastes	5 %	3 %
Promyélocytes neutrophiles	12 %	7 %
Myélocytes neutrophiles	29 %	21 %
Métamyélocytes neutrophiles	18 %	16 %
Polynucléaires neutrophiles	19 %	24 %
Erythroblastes basophiles	2 %	7 %
Erythroblastes polychromatophiles	6 %	9 %
Erythroblastes orthochromatiques	3 %	12 %
Lymphocytes	6 %	

La malade sort avec 25 mg de delta cortisone 10 jours, puis 10 mg. 10 jours et 5 mg. par jour à dater du 27-12-57, ainsi qu'une injection d'Extencilline tous les 15 jours. On arrête tout traitement le 5-2-1958 devant la normalisation des hémogrammes.

31-12-57 : Leucocytes : 8.000 — Polynucléaires : 40 %

5- 2-58 : Leucocytes : 6.000 — Polynucléaires : 60 %

et du myélogramme du 23-12-57.

La malade va bien jusqu'en **juillet 1964**, où à nouveau à la suite d'une diarrhée et d'une température à 39°, l'hémogramme montre : 15-7-64 :

G.R. : 3.925.000
 G.B. : 1.250
 P.N. : 4 %
 L. : 80 %
 M.M. : 10 %
 G.M. : 6 %
 Plaquettes : 235.000

Elle suit un traitement à domicile ordonné par son médecin : Delta cortisone, vitamine B 4, ademine, streptomycine.

Lors des **hémogrammes** suivants, on note la réapparition des polynucléaires avec à nouveau une réaction leucémoïde très importante :

	GR	GB	PN	PE	L	MM	GM	Myélo-Métamyélo- cytes	cytes	Plaquettes
7-64	4.400.000	85.000	52 %	1 %	28 %	4 %	4 %	3 %	8 %	245.000
9-64	4.500.000	7.000	66 %	1 %	23 %	6 %	4 %			190.000
11-64	4.350.000	8.200	60 %	1 %	27 %	4 %	8 %			

Petite rechute enfin à la suite d'une angine début janvier 1965.

L. : 3.000
 P.N. : 16 %

La malade suit le même traitement qu'en juillet 1964.

L'état général est satisfaisant, ce que confirment les données du dernier hémogramme (mars 1965) : 7.000 leucocytes dont 75 % de polynucléaires, mais ceci avec une couverture antibiotique régulière (Extencilline).

OBSERVATION N° 23

Madame B... Mariette, 65 ans, clinique médicale C n° 15.041.

Résumé : Agranulocytose, décès en 24 heures malgré Pénicilline et Delta Cortisone.

Dans ses antécédents, on ne retient qu'un bilan hospitalier pour des algies rhumatismales. La malade aurait alors été traitée à la Delta Cortisone.

HOSPITALISATION le 2 décembre 1958 dans un état gravissime.

La température est à 40°, l'asthénie extrême. On note un léger subictère des conjonctives.

L'examen bucco-pharyngé montre un pharynx œdématisé rouge, encombrée de fausses membranes. La rate est perçue à bout de doigt. Il n'y a pas d'adénopathie.

L'hémogramme pratiqué à l'entrée montre :

G.R. : 3.860.000

G.B. : 600

P.N. : 0 %

Quelques monocytes et lymphocytes.

Malgré le traitement Pénicilline 2.000.000 par jour, Delta Cortisone 30 mg. par jour, l'état de la malade ne s'améliore pas.

Le 3-12-58 : **l'hémogramme** est inchangé

G.R. : 3.700.000

G.B. : 800

P.N. : 0 %

L. : 50 %

M.M. : 30 %

G.M. : 20 %

Plaquettes : 250.000

Le prélèvement de gorge (2-12-58) montre la présence d'eschérichia coli et d'entérocoque.

L'hémoculture reste stérile.

Le groupe sanguin est B Rh +.

La malade meurt le 3 décembre 1958 dans un état extrême d'adynamie, 24 heures après son entrée.

OBSERVATION N° 24

Monsieur V... Victor, âgé de 61 ans, manoeuvre, clinique médicale C, n° 15.739.

Résumé : Agranulocytose pure, décès malgré un traitement à la Pénicilline et Cortisone.

Bien portant jusque-là, ce malade présente depuis un mois des clochers thermiques avoisinant 39°-40°, à intervalles libres, mais dont le rythme est difficile à préciser. Ces accès de fièvre sont bien supportés ; il existe cependant une anorexie et une légère asthénie.

Le traitement pratiqué pendant 10 jours (Pénicilline 1 million par jour) n'amène pas d'amélioration.

Hospitalisation à Montélimar où l'on ne trouve à l'examen clinique qu'une angine érythémateuse. Les hémocultures sont stériles.

Par contre, les **hémogrammes** montrent

	GR	GB	PN	PE	L	MM
26-5-59	4.530.000	1.100	5%	1%	93%	1%
29-5-59	5.200.000	5.000	1%		98%	1%

Ce malade nous est alors adressé pour agranulocytose.

A L'ENTREE le 1-6-1959 : sujet très amaigri (10 kilos en un mois), pâle, asthénique, fébrile (40°) ; on ne trouve ni adénopathie ni hépatosplénomégalie ; à l'examen bucco-pharyngé, angine ulcéro-nécrotique et phlegmon de l'amygdale droite.

Le bilan biologique montre :

Hémogramme : (1-6-59)

G.R. :	4.210.000
G.B. :	6.000
P.N. :	0 %
L. :	53 %
M.M. :	46 %
Cellules de Turk :	1 %
Plaquettes :	170.000

Myélogramme : (3-6-59)

moelle pauvre, absence complète d'éléments granuleux ; nombreux éléments lymphoplasmocytaires sans caractère leucoblastique

Erythroblastes basophiles :	5 %
Erythroblastes polychromatophiles :	11 %
Erythroblastes orthochromatiques :	17 %
Lymphocytes :	27 %
Moyens monocytes :	18 %
Monocytes :	5 %
Plasmocytes :	16 %
Cellules de Turk	1 %

L'Hémoculture (4-6-59) demeure stérile.

Au prélèvement de gorge (2-6-59) il existe un streptocoque viridans et un Escherichia Coli.

Le groupe sanguin est A1 Rh +
... A l'électrophorèse : nette amélioration des α 2 globulines et augmentation moyenne des γ globulines.

Les tests anti streptococciques sont normaux :

Antistreptokinases normales

Antihyaluronidases : 7.000 U

Antistreptolysines : — de 500 U

Malgré le traitement : Pénicilline 5 millions par jour

Cortisone 100 mg. par jour, puis

A.C.T.H.

Vitamine B 4, Adénine

acide désoxyribonucléique

la température persiste, et les **hémogrammes** ne montrent pas d'amélioration

	GR	GB	PN	L	MM	GM	Cellules de Turk
4-6-1959	3.960.000	7.400	0%	99%		1%	
8-6-1959		1.400	0%	32%	38%	8%	2%
10-6-1959	3.070.000	1.200	0%		46%	54%	

Le 11-6-57, le malade est emmené mourant du service, une tentative d'hibernation ayant échoué à la période ultime.

OBSERVATION N° 25

Madame G... Lucie, 54 ans, clinique médicale C, n° 16.195.

Résumé : Agranulocytose post angineuse. Traitement : Pénicilline et Delta Cortisone, guérison.

Aucun antécédent particulier.

En mai 1959 angine traitée à la Chloromycétine (3 jours). Malgré ce traitement, la température oscille entre 39 et 40° et nécessite une hospitalisation dans une clinique, où la Pénicillinothérapie entraîne une guérison rapide.

L'histoire actuelle débute le 22- octobre 1959 : nouvelle angine avec adénopathie cervicale et petite splénomégalie. L'hémogramme montre une leucopénie à 4.600 et une agranulocytose (Polynucléaires 3 %).

A L'ENTREE à la clinique médicale C, le 4-11-1959, l'état général est bien conservé, la température est à 38°5, l'examen bucco pharyngé montre une angine érythémateuse du voile et des piliers accompagnée de petites adénopathies cervicales. Il n'y a pas de splénomégalie.

L'hémogramme montre (5-11-1959)

G.R. :	4.000.000
G.B. :	4.000
Plaquettes :	183.000
P.N. :	6 %
P.E. :	1 %
P.B. :	1 %
L. :	30 %
M.M. :	36 %
G.M. :	26 %

Le myélogramme montre une moelle pauvre :

Myéloblastes :	3 %
Promyélocytes neutrophiles :	4 %
Myélocytes neutrophiles :	9 %
Métamyélocytes neutrophiles :	2 %
Polynucléaires neutrophiles :	3 %
Myélocytes éosinophiles :	2 %
Polynucléaires éosinophiles :	1 %
Erythroblastos basophiles :	2 %
Erythroblastos polychromatophiles :	15 %
Erythroblastos orthochromatiques :	20 %
Lymphocytes :	16 %
Moyens monocytes :	22 %
Plasmocytes :	1 %

Le **traitement** Pénicilline 1.000.000 par jour Delta Cortisone 30 mg. par jour et Vitamine B 4 Adénine entraîne une chute thermique en 48 heures, une guérison locale en 3 jours et hématologique suivie par les **hémogrammes**

	GR	GB	PN	L	MM	GM	Myélocytes	Plaquettes
14-11-1959	4.390.000	3.800	10 %	32 %	36 %	21 %	1 %	144.000
24-11-1959	3.700.000	3.200	37 %	18 %	26 %	19 %		188.000
22-12-1959	4.670.000	9.200	51 %	18 %	21 %	10 %		180.000

Elle sort du service le 15 novembre 1959 avec un traitement à la Delta Cortisone (10 mg.), à la Vitamine B 4 Adénine et à l'acide désoxyribonucléique. Elle est suivie à la consultation jusqu'en décembre 1959, où l'on arrête tout traitement.

Depuis la malade va bien.

OBSERVATION N° 26

Enfant H... Lucie, sept ans, clinique médicale C n° 16.891.

Résumé : Agranulocytose à rechutes (trois en l'espace de deux ans). Traitement Pénicilline, Corticoïdes, guérison.

Cette enfant sans antécédent particulier est **hospitalisée** dans le service de pédiatrie de Besançon (fin mars 1958) ; elle présente à l'entrée des lésions nécrotiques de la muqueuse buccale et une agranulocytose avec 800 éléments blancs et 1 % de polynucléaires.

Le **myélogramme** confirme cette agranulocytose, montrant la disparition totale des éléments de la ligne granulocytaire :

Monocytes :	46 %
Lymphocytes :	31 %
Erythroblastes :	20 %
Plasmocytes :	3 %

Au **prélèvement** de gorge, il existe de rares colonies de staphylocoque et de pneumocoque.

Le traitement : Pénicilline (2 millions par jour)
 Streptomycine en perfusion I.V.
 Oxytétracycline intra musculaire
 Delta Cortisone 20 mg. par jour, puis 15 mg. puis
 10 mg. (en tout 20 jours).

Réhydratation par du sérum glucosé entraîne rapidement une amélioration de l'état général et hématologique appréciée grâce à des **hémogrammes** successifs :

	GR	GB	PN	L	M	Plasmocytes
3-4-1958	4.420.000	1.400	14%	75%	5%	6%
8-4-1958	3.580.000	2.200	52%	45%	42%	1%
9-4-1958	4.120.000	3.000	60%	36%	3%	1%
14-4-1958	4.100.000	3.000	56%	26%	17%	1%
2-5-1958	5.120.000	4.200	60%	34%	6%	

Au myélogramme du 9-4-58 la moelle est encore pauvre, mais avec apparition des éléments granuleux

Myélocytes neutrophiles :	4 %
Polynucléaires neutrophiles :	24 %
Monocytes :	3 %
Lymphocytes :	31 %
Plasmocytes :	1 %
Erythroblastes :	37 %

Au cours de son séjour, elle présente une varicelle qui nécessite so transfert au service des contagieux. Elle reste hospitalisée en tout, deux mois et demi.

Hospitalisation à nouveau le 6-2-1960 pour rechute de l'agranulocytose avec ulcération des amygdales et de la muqueuse buccale. Elle présente un hémogramme avec 2 % de polynucléaires et de 1.000 leucocytes. La moelle montre un étalement pauvre en éléments blancs granuleux ; seule la ligne érythroblastique est conservée ; existence de nombreux noyaux nus ; il n'existe pas d'éléments anormaux.

Myélocytes neutrophiles :	1 %
Polynucléaires neutrophiles :	2 %
Monocytes :	2 %
Lymphocytes :	48 %
Erythroblastes :	46 %
Mégacaryocytes :	1 %

Elle réagit de nouveau bien au traitement : Terramycine I. M. et Deltahydrocortisone (16 mg. par jour relayée toutes les semaines par une injection d'A.C.T.H. retard). Elle reçoit également des injections de γ globulines et des transfusions répétées. Arrêt de tout traitement le 2 mars.

L'amélioration hématologique se fait rapidement

	GR	GB	PN	PE	L	M	Plasmocytes	Plaquettes
11-2-1960	4.830.000	1.600	28 %		56%	14%	2%	
13-2-1960	5.400.000	2.400	13 %		77%	10%		
18-2-1960	6.300.000	8.200	63 %		30%	7%		
20-2-1960	6.340.000	14.600	66 %	2%	31%	1%		150.000
26-2-1960	5.800.000	11.200	90 %	1%	7%	2%		
8-3-1960	5.120.000	11.200	74 %		21%	5%		160.000

L'électrophorèse montre lors de ce séjour une augmentation des α 1 et des α 2 ainsi que des γ globulines.

Les tests anti streptococciques sont normaux

Antihyaluronidases : normales

Antistreptokinases : moins de 5.000 U

Antistreptolysines : 500 U

Myélogramme (5-3-60) : La moelle est riche ; lignée granuleuse normale.

Myélocytes neutrophiles : 13 %

Métamyélocytes neutrophiles : 12 %

Polynucléaires neutrophiles : 50 %

Monocytes : 2 %

Lymphocytes : 4 %

Erythroblastes : 18 %

Cette enfant est confiée quelques jours au service de dermatologie pour y subir des tests allergologiques en vue de déterminer si cette agranulocytose n'est pas allergique. Les tests se révèlent négatifs.

Troisième rechute enfin en **mai 1960**. L'enfant est cette fois-ci hospitalisée dans le service du Professeur CROIZAT le 9 mai 1960 pour une température à 39° sans cause apparente.

A L'ENTREE, l'examen clinique ne montre qu'une gorge rouge et de nombreuses caries dentaires. Il n'y a pas de splénomégalie, ni d'adénopathie.

L'hémogramme du 11-5-60 montre :

G.R. : 4.920.000

G.B. : 3.000

P.N. :

L. : 90 %

M.M. :

La moelle est riche avec arrêt de maturation des éléments granuleux au stade myélocytaire :

Myéloblastes : 11 %

Promyélocytes neutrophiles 9 %

Myélocytes neutrophiles : 9 %

Erythroblastes basophiles :

Erythroblastes polychromatophiles : 21 %

Erythroblastes orthochromatiques : 14 %

Lymphocytes : 18 %

Monocytes : 7 %

Plasmocytes : 3 %

Avec le traitement érythromycine 20 jours (20 mg par jour) et delta-cortisone (20 mg par jour) jusqu'au 27, mais l'amélioration est rapide : clinique (déferescence en 48 heures) et hématologique suivie par les **hémogrammes** :

	GR	GB	PN	PE	L	MM	GM	Myélo-Cellules cytes de Turk	Plaquettes
60	3.600.000	1.800	7%		26%	33%	31%	1% 2%	230.000
60	4.110.000	5.600	78%	4%	6%	9%	3%		592.000
60	4.000.000	10.800	52%		36%	6%	6%		410.000
60	4.430.000	9.400	58%		26%	11%	5%		296.000

Le 6 juin 1960, extraction de 5 dents cariées, l'enfant sort du service le même jour. Depuis, nous n'avons plus de nouvelle de cette enfant.

OBSERVATION N° 27

Monsieur F... Etienne, 26 ans, séminariste, clinique médicale C n° 17.031.

Résumé : Agranulocytose de SCHULTZ typique, après abcès amygdalien, 3 rechutes ; Traitement : Pénicilline, Cortisone ; guérison.

Dans ses antécédents on note une splénectomie à l'âge de 9 ans, lors d'un traumatisme violent.

LA PREMIERE POUSSEE DE L'AFFECTION ACTUELLE remonte à janvier 1957, époque où le malade est hospitalisé au centre hospitalier de BOURG-EN-BRESSE, dans le service du Docteur LEGER pour :

— une angine érythémateuse hautement fébrile résistante aux traitements antibiotiques habituels (en particulier Pénicilline et streptomycine) et entraînant une dysphagie importante.

— Le reste de l'examen clinique ne relève qu'une petite adénopathie sous maxillaire. Il n'y a pas de splénomégalie.

— Les examens pratiqués montrent :

— L'hémogramme : une légère Leucopénie (5.000) avec agranulocytose totale (polynucléaire 0 %). La série rouge est normale (4.450.000).

— L'hémoculture revient stérile.

— Au prélèvement de gorge présence de staphylocoque doré.

— Le groupe sanguin est OR h +

Grâce au traitement (pénicilline, terramycine, cortisone durant 15 jours) la défervescence est rapide, les signes bucco-pharyngés s'améliorent en 3 jours, les hémogrammes permettent d'apprécier la réapparition des polynucléaires dès le 4^e jour.

	GR	GB	PN	L	MM	GM	Myélocytes
10-1-57	4.590.000	5.600	31 %	23 %	27 %	8 %	11 %
15-1-57	4.350.000	37.700	70 %	8 %	10 %	6 %	6 %

... **EN FEVRIER 1960, DEUXIEME POUSSEE** : il présente une angine fébrile. A l'examen bucco-pharyngé il existe de grosses amygdales de type phlegmoneux. Une biopsie amygdalienne montre une hyperplasie lymphoïde simple.

L'hémogramme révèle à nouveau une leucopénie (3.400) et une agranulocytose ; la lignée rouge et les plaquettes sont toujours conservées.

Au myélogramme il existe une prédominance des formes jeunes de la série granuleuse.

Myéloblastes :	4 %
Promyélocytes neutrophiles :	12 %
Métamyélocytes neutrophiles :	2 %
Polynucléaires neutrophiles :	3 %
Proérythroblastos :	0 %
Erythroblastos basophiles :	1 %
Erythroblastos polychromatophiles :	11 %
Erythroblastos orthochromatiques :	3 %
Globules rouges nucléés :	4 %
Lymphocytes :	34 %
Plasmocytes :	4 %
Monocytes :	22 %

L'amélioration est rapide avec le même traitement qu'au premier jour.

3^e POUSSEE EN MAI 1960 : le malade présente une angine traitée avec Oxytétracycline et Sulfaméthoxypyridazine. Les jours suivants, apparition d'une tuméfaction sous-maxillaire droite, et le 22 mai 1960 la température est à 40° ; existence d'une adynamie extrême. Il entre alors dans le service du Professeur CROIZAT.

A l'entrée, l'examen clinique montre :

- 1° — un très mauvais état général : asthénie intense, anorexie hyperthermie (40°).
- 2° — une volumineuse masse rouge, tendue, rénitente des régions rétro et sous maxillaires, très douloureuses. L'examen bucco-pharyngé rendu difficile par la présence d'un trismus important montre des amygdales tuméfiées et cryptiques, ainsi qu'une carie de la dernière molaire gauche inférieure.
- 3° — Il existe un léger subictère conjonctival ; il n'y a ni splénomégalie, ni adénopathie.

L'examen hématologique confirme l'agranulocytose :

Hémogramme : (27-5-60)

G.R. :	3.770.000
G.B. :	1.400
Plaquettes :	450.000
P.N. :	0 %
L. :	32 %
M.M. :	62 %

G.M. :	4 %
Plasmocytes :	2 %

Myélogramme (1-6-60) : la moelle est riche ; arrêt de maturation au stade myélocytaire ; présence de nombreuses granulations toxiques dans les myélocytes ; Dans certains champs la plasmocytose est à 40 %

Hémocytoblastes :	3 %
Myéloblastes :	11 %
Promyélocytes neutrophiles :	16 %
Myélocytes neutrophiles :	13 %
Métamyélocytes neutrophiles :	1 %
Polynucléaires neutrophiles :	0 %
Proérythroblastos :	4 %
Erythroblastos basophiles :	9 %
Erythroblastos polychromatophiles :	11 %
Lymphocytes :	16 %
Plasmocytes :	16 %

Les autres examens montrent :

- L'hémoculture, un protéus.
- Le prélèvement de gorge un staphylocoque doré et un entérocoque.
- l'électrophorèse, une augmentation des β et des γ globulines.
- le pus ganglionnaire, la présence de staphylocoque doré.

Le traitement institué : Pénicilline et Hémisuccinate d'hydro-cortisone, Vitamine B 4 Adénine, entraîne une amélioration clinique (chute thermique en une semaine de jours) et hématologique : les hémogrammes redeviennent rapidement normaux, après avoir montré une réaction leucémoïdes de ROHR typique (102.000 le 11^e jour), et une hyperplaquetose.

	GR	GB	PN	L	MM	GM	Myéloblastes
30-5-60	4.570.000	1.600	0%	76%	10%	10%	4%
2-6-60	4.960.000	59.800	40%	6%		3%	7%
4-6-60	3.880.000	102.000	71%			1%	1%
7-6-60	3.990.000	75.000	66%	7%		3%	
10-6-60	3.980.000	54.000	82%	6%		6%	
20-6-60	3.740.000	12.400	53%	22%	7%	18%	
27-6-60	4.100.000	6.000	52%	27%	12%	9%	
19-7-60	3.950.000	9.000	55%	42%		3%	

	Promyélocytes	Myélocytes	Métamyélocytes	Plaquettes
30-5-60				600.000
2-6-60	5%	39%	2%	578.000
4-6-60	3%	24%	2%	581.000
7-6-60	2%	22%		
10-6-60	1%	4%		
19-7-60	Plaquettes	379.000		

Les myélogrammes s'améliorent également :

	7-6-60	28-6-60
Myéloblastes :	4 %	
Promyélocytes neutrophiles	8 %	8 %
Myélocytes neutrophiles :	41 %	10 %
Métamyélocytes neutrophiles :	13 %	24 %
Polynucléaires neutrophiles :	26 %	
Erythroblastés basophiles :		7 %
Erythroblastés polychromatophiles :	3 %	14 %
Erythroblastés orthochromatiques		33 %
Lymphocytes :	2 %	2 %
Plasmocytes :	2 %	
Monocytes :		2 %
Mégacaryocytes :	1 %	

Il sort le 30 juin avec 10 jours d'Erythromycine après avulsion dentaire. Depuis, le sujet va bien, il continue régulièrement un traitement à l'Extencilline, arrêté en janvier 1962 ; depuis, il n'a jamais présenté de rechute. Un hémogramme récent (fin 1964) montrait 6.000 globules blancs et 68 % de polynucléaires neutrophiles.

OBSERVATION N° 28

Monsieur N... René, 25 ans, instituteur, clinique médicale C. n° 17.472.

Résumé : Agranulocytose cryptogénétique à rechutes, Pénicilline, corticothérapie. Réaction à l'isogène, pneumococcique positif, traitement désensibilisant ; guérison.

Chez cet homme, bien portant jusqu'alors (on note seulement une adénoïdectomie à 10 ans) apparaît le 1^{er} octobre une violente dysphagie, et une hyperthermie à 40°, ne cédant pas successivement à la Pénicilline, puis à la Tétracycline.

L'examen clinique **montre à l'ENTREE le 8-10-1960 :**

- un état général assez bien conservé, le malade ne se plaignant que de violentes céphalées frontales et temporales. Il faut cependant noter une perte de poids de 10 kilos.
- une hyperthermie à 39°.
- une angine aiguë pseudo membraneuse située sur les amygdales, les piliers et le voile du palais
- de petites adénopathies carotidiennes, mais ni foie, ni rate.
- 1° — examen hématologique (10-10-60) :

l'hémogramme découvre une leucopénie considérable (600) avec une agranulocytose totale. Les hématies (4.120.000) et les plaquettes (325.000) sont conservées.

Le **myélogramme** confirme ce diagnostic : moelle pauvre. Nombreux plasmocytes. Rares érythroblastes, aucun élément granuleux ; mégacaryocytes conservés.

2° — les autres examens

Le **prélèvement de gorge** (8-10-60) montre un *Escherichia coli*, et un staphylocoque blanc non pathogène.

L'hémoculture : (11-10-60) revient stérile.

Les bilans de coagulation sont normaux.

Les tests antistreptococciques : Antihyaluronidases

Antistreptokinases

Antistreptolysines

ils sont normaux.

Le groupe sanguin est : AB Rh +

Le traitement : Pénicilline 5.000.000 par jour 25 jours

Oxytétracycline 1g. par jour, 10 jours

Delta Cortisone 40 mg. par jour, 3 jours

Hémisuccinate d'Hydrocortisone 200 mg. par jour
pendant 9 jours

Vitamine B 4 Adénine 25 jours

entraîne la chute thermique en 10 jours et l'amélioration hématologique appréciée par les hémogrammes :

	GR	GB	PN	PE	L	MM	MG	Myéloblastes
14-10-60		800	8%		40%	32%	20%	
17-10-60		1.200	4%		44%	40%	12%	
20-10-60	3.920.000	7.000	35%		26%	16%	18%	
21-10-60	3.340.000	10.200	30%		14%	4%	20%	5%
24-10-60	2.160.000	18.200	53%		10%	6%	24%	
25-10-60	3.650.000	31.200	60%		15%		20%	
28-10-60	3.880.000	13.000	68%	1%	5%	4%	14%	2%
3-11-60	3.560.000	8.800	66%		3%	13%	16%	
10-11-60	4.120.000	7.000	73%	2%	11%	10%	4%	

Promyélocytes	Myélocytes	Métamyélocytes	Plasmocytes	Plaquettes
5%				514.000
4%	17%	4%	2%	20-10-60
1%	6%			21-10-60
	5%			227.000 24-10-60
1%		5%		25-10-60
		2%		200.000 28-10-60
				202.000

Les myélogrammes montrent également cette amélioration :

	21-10-60	9-11-60
Hémohistioblastes	1 %	
Myéloblastes	5 %	2 %
Promyélocytes neutrophiles	9 %	2 %
Myélocytes neutrophiles	64 %	13 %
Métamyélocytes neutrophiles	7 %	11 %
Polynucléaires neutrophiles	6 %	25 %
Myélocytes éosinophiles		5 %
Erythroblastes basophiles		7 %
Erythroblastes polychromatophiles	4 %	17 %
Erythroblastes orthochromatiques	2 %	17 %
Plasmocytes	2 %	1 %

Il faut noter cependant l'apparition de grosses hémorragies intestinales (22-10-60) faisant arrêter le traitement corticothérapique et installer une transfusion de sang. L'anuscopie montre une ulcération plane de la taille d'une pièce de 10 fr. à quelques centimètres du canal anal dont la localisation sur la face antérieure évoque l'ulcération thermométrique.

Le 9 août 1961, il est réhospitalisé pour une **seconde poussée** agranulocytaire.

Depuis sa sortie, il a présenté à deux reprises (en avril et en juin) une angine fébrile ayant rétrocéde avec 4.000.000 de pénicilline pendant 3 jours. Les hémogrammes sont alors normaux.

Fin juillet, lors d'une nouvelle angine, un anthrax de la fesse gauche est incisé dans une clinique de Marseille. Alors que l'hémogramme du 31-7-61 ne montrait qu'une petite leucopénie (4.200) et que la formule était normale (polynucléaires 66 %, monocytes 6 %, lymphocytes 28 %), on voit s'aggraver la leucopénie et réapparaître une granulo-pénie :

Le 8-8-61 l'hémogramme montre

G.R. :	5.220.000
G.B. :	1.200
Plaquettes :	260.000
P.N. :	0 %
L. :	52 %
M.M. :	24 %
G.M. :	24 %

A L'ENTREE : l'examen clinique montre un malade très asthénique, se plaignant de myalgies, et de lombalgies violentes. Il existe une angine érythémo-pultacée prédominant sur l'amygdale droite. La température est élevée (39°), enfin il existe de micropolyadénopathies cervicales et inguinales.

L'hémogramme montre : 11-8-61)

G.R. :	4.120.000
G.B. :	1.200
Plaquettes :	260.000
P.N. :	0 %
L. :	28 %
M.M. :	36 %
G.M. :	36 %

Le myélogramme (10-8-61) confirme l'agranulocytose :

Hémocytoblastes :	2 %
Myéloblastes :	4 %
Proérythroblastes :	2 %
Erythroblastes basophiles :	5 %
Erythroblastes polychromatophiles :	17 %
Erythroblastes orthochromatiques :	26 %
Lymphocytes :	28 %
Plasmocytes :	8 %
Monocytes :	8 %

Le prélèvement de gorge (9-8-61) montre une streptocoque viridans, un escherichia coli et un entérocoque.

A l'électrophorèse on note l'augmentation des α 1 globulines et la diminution des α 2 globulines.

A nouveau, amélioration clinique et hématologique rapide avec un traitement à la Pénicilline, à la Delta Cortisone et à la Vitamine B 4 Adénine. Cependant, l'apparition d'un furoncle de la marge de l'anus fait remplacer la Delta Cortisone par de la Méthyl delta hydrocortisone (60 mg. par jour, 28 jours).

Cette amélioration hématologique est suivie par des hémogrammes.

	GR	GB	PN	PE	L	MM	GM	Promyélocytes	Myélocytes	Plaquette
12-8-61	3.330.000	1.000	9%	6%	42%	15%	28%			208.000
18-8-61	3.920.000	12.400	27%		19%	7%	32%	15%		375.000
21-8-61	4.140.000	27.800	71%	1%	5%	2%	8%	1%	12%	435.000
29-8-61		13.200	89%		4%	1%	4%	2%		325.000
7-9-61	4.420.000	12.800	79%		9%	3%	9%			212.000
28-9-61	5.100.000	6.200	65%		4%	18%	13%			

Le myélogramme du 21-8-61 montre une moelle riche et granuleuse

Hémocytoblastes :	1 %
Promyélocytes :	2 %
Myélocytes neutrophiles :	35 %
Métamyélocytes neutrophiles :	18 %
Polynucléaires neutrophiles :	25 %
Erythroblastés basophiles :	2 %
Erythroblastés polychromatophiles :	2 %
Erythroblastés orthochromatiques :	7 %
Globules rouges nucléés :	4 %
Plasmocytes :	3 %
Monocytes :	1 %

Le bilan de désensibilisation montre un test positif à l'Isogène Pneumococcique.

Le malade sort le 9 septembre 1961 avec un traitement à méthyl delta hydrocortisone et à l'extencilline (1.200.000 par semaine). On arrête la corticothérapie début décembre et l'on commence alors un **traitement désensibilisant** le 26-12-61 au rythme de 2 injections par semaine au début, puis une par semaine, puis une par mois ; le traitement désensibilisant est arrêté en avril 1964. Depuis, il n'a présenté aucune rechute malgré quelques angines hivernales. Les examens pratiqués en janvier 1964 sont normaux, l'hémogramme montrant 7.400 globules blancs et 75 % de polynucléaires neutrophiles et la moelle étant riche et normale.

OBSERVATION N° 29

Monsieur C... Raoul, 58 ans, retraité, clinique médicale C n° 17.956.

Résumé : Agranulocytose à rechutes type SCHULTZ, 4 poussées (mai 1957, juin 1959, décembre 1960, février 1961). Réaction à l'iso-gène streptococcique positive, traitement désensibilisant, guérison.

Entre à la clinique médicale C le 10-4-61, pour agranulocytose à rechutes.

LA PREMIERE POUSSEE de l'affection débute le **10 mai 1957** par l'apparition d'une dysphagie et d'un trismus extrêmement important, et l'installation d'un état hautement fébrile à 40°. L'examen bucco-pharyngé montre un phlegmon de l'amygdale gauche. Malgré l'essai de plusieurs antibiotiques, (pénicilline, chlormycétine 48 h.), l'état du malade s'aggrave et il apparaît un état confusionnel pour lequel le malade entre à l'hôpital Sainte-Marthe, à Avignon. Il n'y a pas de splénomégalie, ni d'adénopathie.

L'hémogramme pratiqué montre une leucopénie (1.000 et une granulopénie 10 %) alors que la série rouge (4.000.000) et les plaquettes sont normales.

La moelle est riche et normale.

Le traitement est à double visée : Pénicilline et Corticothérapie, mais aussi Curéthyl et Serpasil, afin de juguler un prédélirium.

Il sort le 1^{er} juin 1957 de l'Hôpital d'Avignon. Il reprend une activité normale jusqu'au **1^{er} JUIN 1959** ; il présente alors une hyperthermie à 40° et une lymphangite de l'avant-bras ayant comme point de départ une petite plaie du médius.

L'hémogramme montre une leucopénie (1900) et une agranulocytose (1 %) alors que les globules rouges sont normaux (4.290.000).

La moelle est très pauvre. Présence de quelques érythroblastes, de rares myéloblastes et de lymphocytes. Un mégacaryocyte.

Réhospitalisé, il est traité cette fois-ci, par Oxytétracycline, Méthyl Fluoro Delta hydrocortisone et Vitamine B 4 Adénine.

Deux jours après le début du traitement, amélioration hématologique ; le malade rentre chez lui où il est suivi régulièrement par des hémogrammes jusqu'en juin 1960, les G.B. oscillant entre 4.000 et 6.000 et les Polynucléaires entre 40 et 60 %

Un nouveau myélogramme pratiqué le 8-5-59 montre une moelle riche où toutes les lignées sont présentes, plasmocytose à 20 %.

LE 14 DECEMBRE 1960, le malade est **réhospitalisé** à Avignon pour Leucopénie (1900) alors que les polynucléaires restent à 33 %. La température est à 40°, mais l'examen clinique est strictement normal.

Amélioration assez lente avec le même traitement que précédemment.

	Globules Blancs	Polynucléaires neutrophiles
Le 17-12-60	3.100	23 %
Le 19-12-60	4.000	41 %
Le 24-12-60	2.000	23 %
Le 30-12-60	6.200	53 %

LE 17 FEVRIER 1961, 4^e hospitalisation à Avignon pour un épisode bronchitique avec hyperthermie et perturbation de l'hémogramme.

(G.B. : 1.600 ; P.N. 19 % ; L. 81 %) persistant malgré un traitement à domicile comprenant Delta Cortisone 40 mg associée à de la Pénicilline.

	G.B.	Polynucléaires neutrophiles	Lymphocytes
Le 15-2-61	2.900	39 %	
Le 17-2-61	1.800	25 %	75 %
Le 20-2-61	2.300	17 %	83 %
Le 6-3-61	7.300	18 %	82 %
Le 31-3-61	8.300	67 %	33 %

Lors de son nouveau séjour au point de vue biologique, l'on trouve à l'électrophorèse une augmentation des α 2 et des γ globulines.

Grâce à la delta-cortisone (60 mg) et la tétracycline jusqu'en mars 1961 et malgré plusieurs petites poussées thermiques, il ne présente pas de **rechute hématologique**.

IL ENTRE cependant le **10-4-61 à la clinique médicale** pour un bilan complet. L'examen clinique est strictement normal si ce n'est un foie débordant de un travers de doigt.

Les examens biologiques montrent :

un **hémogramme normal** (12-4-61)

G.R. :	4.100.000
G.B. :	8.400
Plaquettes :	100.800
P.N. :	51 %
L. :	19 %
M.M. :	2 %
G.M. :	28 %

Le **myélogramme** est sensiblement normal :

Promyélocytes neutrophiles :	3 %
Myélocytes neutrophiles :	8 %
Métamyélocytes neutrophiles :	11 %
Polynucléaires neutrophiles :	13 %
Myélocytes éosinophiles :	3 %
Erythroblastes polychromatophiles :	15 %
Erythroblastes orthochromatiques :	30 %
Lymphocytes	17 %

Les **tests microbiens** (11-4-61) sont négatifs au Staphylocoque doré et au streptocoque viridans **positifs** à l'isogène streptococcique (streptocoque hémolytique).

Le **prélèvement** (13-4-61) de gorge montre un streptocoque hémolytique.

A l'électrophorèse il existe une légère augmentation des α globulines.

On conseille alors devant cette agranulocytose à rechutes et devant la possibilité des tests à l'isogène streptococcique un traitement désensibilisant à cet isogène et une thérapeutique antibiotique régulière (Extencilline) tous les 10 jours.

Le traitement désensibilisant est commencé à raison de 3 injections par semaine puis 2 injections par semaine le 20-4-61. Enfin à partir du 12-12-61 une injection par semaine de l'isogène streptococcique.

Depuis le début de ce traitement, malgré quelques épisodes fébriles (janvier et mai 1962, mars 1963), le malade n'a jamais présenté de trouble hématologique. En octobre 1964, M. C... allait parfaitement bien.

OBSERVATION N° 30

Madame P... Eugénie, 59 ans, clinique médicale C. n° 19.302.

Résumé : Agranulocytose débutant sous le masque d'un tableau digestif. Traitement : Pénicilline, Méthyl Delta hydrocortisone ; guérison mais persistance d'une légère neutropénie.

Présente un eczéma depuis l'âge de 17 ans.

L'histoire actuelle débute le **20 mai 1962**, par l'apparition de vomissements alimentaires puis bilieux, accompagnés de douleurs diffuses abdominales, en même temps que s'installe une diarrhée profuse et une hyperthermie à 40°.

Un hémogramme pratiqué montre une leucopénie à 1300 avec agranulocytose ; elle entre alors dans le service le 22 mai 1962

A L'ENTREE la température est à 38°5, la malade se plaint toujours de douleurs abdominales et de diarrhée.

A l'examen : légère contracture abdominale, mais il n'y a ni angine, ni rate, ni adénopathie.

L'hémogramme montre : (22 mai 1962)

G.R. :	4.800.000
G.B. :	1.860
Plaquettes :	242.000
P.N. :	0 %
L. :	20 %
M.M. :	60 %
G.M. :	20 %

La moelle (24-5-62) est riche avec disparition complète des éléments granuleux, lymphocytose importante.

Myéloblastes :	22 %
Erythroblastes polychromatophiles :	4 %
Erythroblastes orthochromatiques :	21 %
Lymphocytes :	51 %
Plasmocytes :	2 %

Le traitement : Pénicilline 3 millions par jour pendant 10 jours, Acide Désoxyribonucléique, Vitamine B 4 Adénine, Sulfamérazine I. V. 40 mg. par jour (14 jours).

entraîne une chute thermique en 48 heures et une amélioration hémalogique appréciée par les hémogrammes

GR	GB	PN	L	MM	GM	Promyélocytes	Myélocytes	Cosmophile	Plaquettes
	1.400	44%	17%	8%	6%	1%	24%		
3.430.000	12.000	71%	6%	11%	6%		1%	5%	320.000
3.550.000	8.800	60%	18%	13%	9%				200.000

et le myélogramme du (4-6-62) montre la réapparition des éléments granuleux :

Myéloblastes neutrophiles :	3 %
Promyélocytes neutrophiles :	5 %
Myélocytes neutrophiles :	15 %
Métamyélocytes neutrophiles :	19 %
Polynucléaires neutrophiles :	35 %
Myélocytes cosmophiles :	2 %
Erythroblastes basophiles :	2 %
Erythroblastes polychromatophiles :	5 %
Erythroblastes orthochromatiques :	8 %
Lymphocytes :	4 %

La malade est suivie régulièrement à la consultation jusqu'en mars 1964, et l'on poursuit un traitement corticoïde méthyl delta hydrocortisone jusqu'au 20-3-1962.

Les hémogrammes pratiqués jusqu'en mars 1964 montrent une neutropénie et l'on se posait le problème d'une neutropénie constitutionnelle.

	GB	PN	L	MM	GM
2- 8-62	5.400	50%	16%	23%	11%
25- 9-62	12.000	36%	24%	21%	19%
18-12-62	3.800	37%	10%	30%	23%
15- 1-63	7.600	45%	30%	14%	11%
5- 3-63	13.600	48%	12%	14%	26%
11- 6-63	5.600	37%	25%	23%	15%
10- 9-63	5.400	35%	29%	26%	10%
24- 3-64	6.500	40%	26%	26%	8%

Un hémogramme pratiqué à la consultation du 13 octobre 1964 marque le **retour à la normale**.

G.B. :	6.000
P.N. :	65 %
P.E. :	2 %
L. :	16 %
M.M. :	12 %
G.M. :	5 %

OBSERVATION N° 31

Madame O... Honorine, 66 ans, clinique médicale C, n° 19.448.

Résumé : Agranulocytose pure post angénieuse ; Traitement : pénicilline et méthyl delta hydrocortisone ; guérison.

Dans ses antécédents, on relève :

- 1° — Au cours de la petite enfance, de nombreuses angines ayant conduit à l'amygdalectomie
- 2° — Un terrain arthrosique, intervention en 1945 dans le service du Professeur CREYSEL pour des ostéophytes sous calcaneés, avec poussée arthrosique sévère des grosses articulations en janvier 1962, justifiant l'hospitalisation et un traitement à la vitamine B 1 et à la pipérazine.
- 3° — Enfin il s'agit d'une obèse hypertendue traitée depuis janvier 1962 par le régime, et par le phényl méthyl Oxazine.

L'histoire actuelle remonte au 4 mars 1962 : Apparition brutale d'une angine pultacée et d'une température à 40°

A L'ENTREE dans le service, le 8 mars 1962, on note :

- 1° — une angine érythémopultacée située sur les amygdales, le voile et les piliers, mais prédominante du côté droit.
- 2° — Une température élevée à 39°.
- 3° — Un érysipèle apparu ce jour, se développant à partir de l'angle interne de l'œil droit et envahissant la joue droite.
- 4° — Il n'y a pas de splénomégalie, ni d'adénopathie.

L'hémogramme (9-3-62) montre :

G.R. :	3.900.000
G.B. :	1.000
Plaquettes :	198.000
P.N. :	0 %
L. :	44 %
M.M. :	24 %
G.M. :	32 %

Au myélogramme (13-3-62) : la moelle est riche ; éléments granuleux abondants s'arrêtant au stade Promyélocytaire ; la lignée érythroblastique est normale ; présence de Mégacaryocytes ; Plasmocytose (8%)

Les autres examens montrent :

.. le prélèvement de gorge (10-3-62) : un Escherichia coli et un staphylocoque doré.

— L'électrophorèse (28-3-61) : une augmentation des α 2 globulines.

— L'hémoculture revient stérile.

Le traitement : Pénicilline 1.000.000 par jour (8 jours) ; Erythromycine 1 gr. par jour (15 jours) ; Vitamine B 4 Adénine ; Acide désoxyribonucléique ; Hemisuccinate de la Méthyl Delta hydrocortisone 40 mg. par jour, permet l'amélioration rapide de l'état général et local. Il faut noter cependant l'apparition sur les genoux et la face antérieure des avant-bras d'un purpura probablement allergique. Il n'existe pas de troubles de plaquettes.

Les hémogrammes et les myélogrammes confirment cette amélioration.

Hémogrammes :

	GR	GB	PN	L	MM	GM	Plaquettes
13-3-62		2.100	28%	12%	44%	16%	
16-3-62		2.000	36%	40%	20%	4%	
17-3-62		1.800	48%	12%	24%	16%	
19-3-62	7.000.000	2.400	57%	27%	10%	6%	134.000
21-3-62		7.200	64%	14%	12%	10%	
24-3-62	4.320.000	15.000	77%	8%	9%	6%	
27-3-62	4.900.000	17.400	84%	6%	4%	6%	160.000
28-3-62		15.600	92%	2%	3%	3%	
30-3-62	4.200.000	15.000	76%	9%	10%	5%	178.800
5-4-62		13.600					
18-4-62	3.900.000	10.000	73%	6%	6%	15%	207.000

et le myélogramme montre (19-3-62) :

Myéloblastes :	13 %
Promyélocytes neutrophiles :	17 %
Myélocytes neutrophiles :	14 %
Métamyélocytes neutrophiles :	12 %
Polynucléaires neutrophiles :	9 %
Proérythroblastos :	1 %
Erythroblastos basophiles :	3 %
Erythroblastos polychromatophiles :	4 %
Erythroblastos orthochromatiques :	7 %
Lymphocytes :	16 %
Plasmocytes :	4 %

Alors qu'il existe une nette amélioration hématologique, la température remonte à 39°, le 4-4-62, accompagnée de céphalées violentes.

L'examen clinique n'apprend rien, mais l'E.E.G. montre un foyer temporal gauche. Avec Pénicilline, Erythromycine et poursuite de la Méthyl Delta hydrocortisone, la température chute en 4 jours.

Nouvelle réasciension thermique le 18-4-62 avec le même cortège fonctionnel, mais cette fois l'E.E.G. est normal.

Malgré la répétition de ces poussées fébriles, on arrête tout traitement le 8-5-1962. La malade sort le 29-5-1962.

Un hémogramme plus récent (15-6-62) est normal :

Leucocytes : 6.000

Polynucléaires : 66 %

Depuis cette malade n'a pas rechuté. Actuellement, elle va bien.

OBSERVATION N° 32

Monsieur C... Pierre, 41 ans, clinique médicale C. n° 20.017.

Résumé : Agranulocytose chez un homme de 41 ans, tableau grip-pal, pénicilline cortancyl, guérison.

L'histoire débute le 5-11-62 par une sensation de grande lassitude et par l'apparition d'une température à 40°. Le médecin traitant ordonne des suppositoires d'Aspirine-Quinine, Vitamine C (Fébralgine), puis Oxytétracycline 5 jours. La température descend les premiers jours, mais remonte le 22-11-64 et le malade se plaint de douleurs lombaires et de frissons.

Un hémogramme pratiqué le 22-11-64 montre une agranulocytose :

P.N. : 2 %

P.B. : 2 %

L. : 58 %

M.M. : 10 %

G.M. : 28 %

A L'ENTREE dans le service le **23-11-62**, la température est à 38°5. L'examen est strictement normal en particulier ni angine, ni foie, ni rate, ni ganglion.

L'hémogramme confirme le diagnostic d'agranulocytose (23-11-62)

G.R. :	4.400.000
G.B. :	1.200
Plaquettes :	190.000
P.N. :	3 %
L. :	28 %
M.M. :	28 %
G.M. :	41 %

Le myélogramme du 26 novembre 1962 montre un étalement de sang médullaire pauvre avec arrêt de maturation des éléments granuleux :

Myéloblastes :	16 %
Promyélocytes :	24 %
Myélocytes :	2 %
Métamyélocytes neutrophiles :	1 %
Polynucléaires basophiles :	1 %
Erythroblastes orthochromatiques :	4 %
Erythroblastes polychromatophiles :	19 %
Erythroblastes orthocromatiques :	4 %
Lymphocytes :	18 %
Moyens monocytes :	7 %
Plasmocytes :	4 %

Le prélèvement de gorge montre : un streptocoque viridans et un entérocoque.

A l'électrophorèse (27-11-62) il existe une augmentation des α 2 globulines.

Les toasts anti-streptococciques sont normaux :

Antihyaluronidases :	moins de 5.000 U
Antistreptolysines :	moins de 500 U
Antistreptokinases :	normaux

Le traitement : Pénicilline (2 millions par jour 7 jours) ; Vitamine B 4 Adénine 7 jours ; Delta Cortisone (35 mg. par jour, 2 jours) puis Méthyl Delta Hydrocortisone intraveineux (40 mg. par jour, 5 jours) puis buccal

entraîne une chute thermique en 48 heures et une amélioration rapide hématologique confirmée par les hémogrammes.

Hémogrammes :

	GR	GB	PN	L	MM	GM	
26-11-62	4.200.000	6.600	42%	23%	16%	15%	
27-11-62	3.700.000	9.000	48%	25%	5%	10%	1%
28-11-62		10.400	52%	18%	9%	7%	
29-11-62	4.740.000	13.700	60%	13%	6%	4%	5%
1-12-62		15.000	50%	13%	4%	8%	9%
3-12-62	4.480.000	14.000	80%	5%	4%	5%	3%

	Promyélo- cytes	Myélo- cytes	Métamyélo- cytes	Plaquettes
26-11-62		4%		176.000
27-11-62	1%		11%	
28-11-62		12%	2%	
29-11-62	5%	11%	1%	
1-12-62	9%	18%	8%	
3-12-62	3%	3%		

et, sur le **myélogramme** 30-11-62, la moelle redevient riche avec réapparition des éléments granuleux.

Myéloblastes :	2 %
Promyélocytes neutrophiles :	5 %
Myélocytes neutrophiles :	41 %
Métamyélocytes neutrophiles :	14 %
Polynucléaires neutrophiles :	16 %
Erythroblastes basophiles :	1 %
Erythroblastes polychromatophiles :	9 %
Erythroblastes orthochromatiques :	12 %

Le malade sort le 3-12-62 avec de la Méthyl Delta hydrocortisone (20 mg. par jour et Vitamine B 4 Adénine).

Le 28 décembre 1962 il revient à la consultation où l'on arrête tout traitement, l'hémogramme pratiqué ce jour étant normal.

G.B. : 6.600
P.N. : 50 %
P.E. : 9 %
P.B. : 1 %
L. : 12 %
M.M. : 25 %
G.M. : 3 %
Plaquettes : 268.000

Depuis le malade va bien, il n'a pas rechuté.

OBSERVATION N° 33

.. .. .

Mademoiselle B... 21 ans, clinique médicale C n° 20.411.

Résumé : Agranulocytose pure, 3 rechutes ; érythromycine, vitamine B 4 adenine. Réaction à l'Isogène streptococcique positive. Traitement désensibilisant, guérison.

Dans ses antécédents, on relève une primo infection à l'âge de dix ans, ayant entraîné un séjour en Préventorium de 3 mois, et des angines très fréquentes.

L'histoire actuelle débute en **AOÛT** 1962 où elle est hospitalisée à Valence pour une angine érythémopultacée hautement fébrile, résistante à un traitement antibiotique depuis 8 jours. Il n'y a pas de splénomégalie ni d'adénopathie.

Les premiers hémogrammes montrent une leucopénie et une agranulocytose.

	GR	GB	PN	L	MM	GM
21-5-62	4.000.000	3.000	9%	8%	48%	35%
28-5-62	4.300.000	3.400	0%	90%	5%	5%
27-8-62	4.500.000	2.000	0%	90%	8%	2%

Au myélogramme (22-8-62) : La moelle est pauvre, disparition des éléments granuleux presque totale:

Cellules réticulaires :	4 %
Hémocytoblastes :	3 %
Promyéloblastes :	1 %
Erythroblastes basophiles :	3 %
Erythroblastes polychromatophiles :	16 %
Erythroblastes orthochromatiques :	10 %
Lymphocytes :	43 %
Monocytes :	18 %
Plasmocytes :	12 %

Un traitement à l'Erythromycine et à la Vitamine B 4 Adénine amène la guérison clinique et **hématologique**

	GR	GB	PN	L	MM	GM
29- 8-62	5.300.000	2.600	11 %	77 %	2 %	10 %
1- 9-62	6.300.000	7.400	56 %	35 %	2 %	7 %
4- 9-62	6.400.000	5.900	67 %	29 %	2 %	2 %
10- 9-62	6.200.000	7.400	74 %	22 %	1 %	3 %
21-11-62	3.800.000	6.800	51 %	39 %	4 %	6 %

le myélogramme (12-9-62) montre la réapparition des éléments granuleux

Hémocytoblastes :	1 %
Myéloblastes neutrophiles :	2 %
Promyélocytes neutrophiles :	10 %
Myélocytes neutrophiles :	19 %
Métamyélocytes neutrophiles :	20 %
Polynucléaires neutrophiles :	43 %
Erythroblastes basophiles :	1 %
Erythroblastes polychromatophiles :	6 %
Erythroblastes orthochromatiques :	3 %
Lymphocytes :	2 %
Monocytes :	2 %

En avril 1963, **RECHUTE**. La malade est à nouveau hospitalisée à Valence

L'hémogramme montre : (21-3-63)

G.R. : 4.400.000
 G.B. : 7.900
 P.N. : 2 %
 L. : 81 %
 M.M. : 5 %
 G.M. : 12 %

La moelle (25-3-63) : un arrêt de la lignée granuleuse au stade myélocytaire.

Cellules réticulaires : 1 %
 Promyélocytes : 1 %
 Myélocytes : 20 %
 Polynucléaires : 2 %
 Proérythroblastes : 1 %
 Erythroblastes polychromatophiles : 11 %
 Erythroblastes orthochromatiques : 14 %
 Lymphocytes : 33 %
 Monocytes : 11 %
 Plasmocytes : 6 %

Amélioration avec le même traitement que lors du précédent séjour

	GR	GB	PN	L	MM	GM	Plaquettes
25-3-63	4.800.000	5.400	5%	54%	21%	20%	300.000
29-3-63	5.400.000	5.300	39%	45%	10%	6%	
10-4-63	4.500.000	12.500	44%	43%	4%	9%	
24-6-63	4.200.000	10.100	63%	24%	6%	7%	
26-7-63	4.100.000	7.500	54%	36%	4%	6%	

Le myélogramme (10-4-63)

Cellules réticulaires : 1 %
 Myéloblastes : 2 %
 Promyélocytes neutrophiles : 3 %
 Myélocytes neutrophiles : 17 %
 Métamyélocytes neutrophiles : 15 %
 Polynucléaires neutrophiles : 28 %
 Proérythroblaste : 1 %
 Erythroblastes basophiles : 2 %
 Erythroblastes polycromathophiles : 7 %
 Erythroblastes orthocromatiques : 8 %
 Lymphocytes : 9 %
 Monocytes : 4 %
 Plasmocytes : 3 %

EN JUILLET 1963, enfin nouvelle poussée et traitement identique. La malade entre à la clinique médicale C le 8 août 1963 pour bilan : l'hémogramme et le myélogramme sont alors normaux

Hémogramme (6-8-63).

G.R. :	4.570.000
G.B. :	7.200
Plaquettes normales sur lame	
P.N. :	50 %
L. :	20 %
M.M. :	26 %
G.M. :	4 %

Myélogramme (3-8-63)

Myéloblastes :	1 %
Promyélocytes :	7 %
Myélocytes :	10 %
Métamyélocytes :	10 %
Polynucléaires :	37 %
Erythroblastés basophiles :	6 %
Erythroblastés polychromatophiles :	11 %
Erythroblastés orthocromatiques :	12 %
Lymphocytes :	5 %
Plasmocytes :	1 %

Le **prélèvement** de gorge montre (3-8-63) un streptocoque viridans
A l'**électrophorèse** il existe une légère augmentation des γ globulines.

Les **tests microbiens cutanés** montrent une positivité des tests à l'isogène streptococcique.

On commence le 17-8-63 un traitement désensibilisant. La malade sort du service le 26-8-63 avec 2 injections d'Isogène streptococcique par semaine. Lors de sa 4^e piqûre désensibilisante (28-8-63) elle présente une angine fébrile avec récurrence 4 jours plus tard de son agranulocytose.

L'hémogramme du 2-9-63 montre en effet :

P.N. :	2 %
L. :	31 %
M.M. :	30 %
Myélocytes neutrophiles	3 %

alors que celui du 29-8-63 était normal.

Cette agranulocytose dure 15 jours et cède difficilement à 60 mg de Méthyl Delta hydrocortisone intra veineux. Une amygdalectomie (24-9-63) est alors pratiquée.

Le **traitement désensibilisant** est repris le 13-2-64 avec des doses plus faibles. Il est arrêté en avril 1965.

Depuis le début de ce traitement, le pourcentage de polynucléaires est voisin de 50 % (entre 55 % et 60 %).

OBSERVATION N° 34

Monsieur G... Marc, 34 ans, employé.

Centre hospitalier de Saint-Etienne.

Résumé : Agranulocytose à rechutes (trois poussées en un an et demi) chez un malade de 34 ans ayant des antécédents rhumatismaux.

Angine rouge à chaque épisode, guérison rapide.

On relève de fréquentes angines dans l'enfance et, à l'âge de 14 ans, une poussée de R.A.A. ayant laissé une cardiopathie mitrale.

Pas de nouvelles manifestations rhino-pharyngées jusqu'à l'affection actuelle, qui remonte au 10 octobre 1963. A cette époque, angine rouge, avec lombalgies, traitée par les antibiotiques : Tétracycline, puis pénicilline, à la suite de laquelle on note une réaction urticarienne.

Cette angine à rechutes est finalement considérée comme d'origine dentaire, et le malade est confié à un médecin stomatologiste, pour l'extraction de deux prémolaires. Il est alors fébrile, et un examen de sang pré-opératoire révèle une leuco-neutropénie (5.200 globules blancs, avec 23 % de Polynucléaires). L'avulsion dentaire est cependant pratiquée, mais le malade reste hautement fébrile malgré un traitement associant la Tétracycline, à des corticoïdes.

Le malade est **alors hospitalisé** à l'hôpital de Bellevue, dans le service du Docteur POTTON, le **3 DECEMBRE 1963.**

A l'entrée, la température est en plateau autour de 40°, la gorge rouge, s'accompagnant d'une gingivite hypertrophique, compliquée d'une mycose. La cavité d'extraction dentaire est assez propre, mais très profonde. On retrouve la cardiopathie mitrale qui peut faire discuter une endocardite infectieuse, mais les hémocultures aérobies et anaérobies sont négatives.

Il n'y a ni splénomégalie, ni adénopathie.

Par contre, l'examen de sang montre une leucopénie profonde avec 800 globules blancs, et 0 % de polynucléaires, sans anémie ni thrombopénie. Un myélogramme pratiqué à l'entrée montre : « Une moelle pauvre, fibreuse, avec disparition pratiquement complète des éléments granuleux adultes, la maturation s'arrêtant au stade du promyélocyte. Par contre, érythroblastose, mégacaryocytose normale ; lympho-plasmocytose de « remplissage ».

L'électrophorèse des protéines est normale.

Le malade est mis à un **traitement** associant des γ globulines injectables, des corticoïdes (80 mmg. de Méthyl Delta hydrocortisone par jour), des leucopoéitiques (Vitamine B 4 Adénine forte injectable) et de l'Oxytétracycline (500 mg par jour).

Sous l'effet de ce traitement, la leucopénie et la neutropénie se réparent très rapidement, et le 18 décembre, soit 14 jours après l'entrée, le malade a 8.800 globules blancs, avec 93 % de polynucléaires. La température baisse rapidement ; mais à l'arrêt de la cortico-thérapie, le malade présente des arthralgies que l'on considère comme un rebond rhumatoïde.

Le malade quitte le service le 24 janvier 1964, en bon état.

Il est à **nouveau** hospitalisé le **13 OCTOBRE 1964**, pour une nouvelle poussée fébrile avec angine rouge et albuminurie. L'examen de sang montre une leucopénie à 2.200 globules blancs, avec 9 % de polynucléaires. Mais cet épisode est très bref, puisqu'un myélogramme pratiqué le 17 octobre montre cette fois une « moelle riche, hypergranuleuse (66 % de granulocytes), sans arrêt de la maturation ».

Nouvelle hospitalisation, le 9 MARS 1965, pour une rechute aiguë typique, brutale, de l'agranulocytose, déclenchée par un épisode fébrile d'allure grippale, avec gorge rouge et douloureuse.

Le prélèvement effectué dès l'entrée à l'hôpital, montre la présence, dans la gorge, d'un streptocoque hémolytique. A nouveau, leucocytose clinique est très rapide, sous l'effet du traitement (antibiotiques, corticoïdes, leucopoéitiques). Mais les rechutes successives de cette agranulocytose de type SCHULTZ posent le problème d'accidents allergiques aux streptocoques, et un traitement désensibilisant est envisagé.

OBSERVATION N° 35

Monsieur R... Marcel, 62 ans, cultivateur, clinique médicale C, n° 21.157.

Résumé : Agranulocytose pure, Pénicilline, guérison.

On retient dans ses antécédents :

- une hypertension ancienne modérée
- un éthyisme chronique
- des crises de coliques vésiculaires depuis 7 ans.

Le 29 janvier 1965, il présente une angine fébrile (40°) ; l'hémogramme pratiqué le même jour montre :

G.R. :	4.500.000
G.B. :	2.000
P.N. :	4 %
L. :	82 %
M. :	14 %
Plaquettes :	295.000

Au myélogramme (30-2-65) il existe une moelle abondante avec un arrêt de maturation franc des granulocytes au stade du myélocyte. Les métamyélocytes sont plus rares et les polynucléaires quasi inexistant, les formes jeunes et tout particulièrement les myélocytes sont nombreuses. Mégacaryocytes nombreux et normaux, Lignée rouge et lymphocytaire normales.

A L'ENTREE dans le service le 1^{er} février 1965, il n'y a plus de température ; l'examen clinique est normal, si ce n'est une gorge encore légèrement rouge. Il n'y a pas de splénomégalie, ni d'adénopathie. L'hémogramme montre une régression des signes hématologies après 48 heures de pénicilline.

	1-2-65	4-2-65	6-2-65
G.R. :	4.500.000		
G.B. :	7.000	6.200	5.600
P.N. :	49 %	45 %	61 %
L. :	15 %	15 %	11 %
M.M. :	19 %	13 %	15 %
G.M. :	13 %	27 %	13 %
Plasmocytes :	3 %		
Cellules de Turck :	1 %		
Plaquettes :	402.000		

et la moelle du 3-2-1965 confirme l'amélioration : lignée granuleuse normale et érythroblastose discrète.

- le **prélèvement** de gorge montre un streptocoque viridans
- à l'électrophorèse, il existe une légère augmentation des α 2 et β globulines.

Après huit jours de traitement : vitamine B 4 adenine et acide désoxyribonucléique, il sort guéri du service.

OBSERVATION N° 36

Monsieur S... 41 ans, ouvrier tanneur, consultant à la clinique médicale C

Résumé : Agranulocytose postangineuse ; trois poussées en l'espace de 6 mois.

Traitement pénicilline, puis corticothérapie, dès lors de la dernière poussée dans un tableau de paraplégie flasque.

Ne présentant aucun antécédent notable, il est hospitalisé le **20 JANVIER 1965** à Valence, pour une hyperthermie (40°) entraînant un état confusionnel. Il présente en outre, une angine et une dysphagie importante.

Il n'existe pas de splénomégalie ni d'adénopathie.

L'hémogramme montre :

G.R. :	3.400.000
G.B. :	2.400
Plaquettes :	238.000
P.N. :	2 %

Au myélogramme : Frottis riche avec une intense activité granulopoiétique ; absence d'atypie cellulaire.

- **Les anticorps** streptococciques ne sont pas augmentés.
- le **groupe sanguin** est ORh +

Le traitement antibiotique et les transfusions amènent la chute thermique et la normalisation hématologique :

1-2-1965 :

G.R. : 4.000.000

G.B. : 11.000

P.N. : 48 %

Le 18 FEVRIER 1965 rechute hématologique :

— l'hémogramme montre :

G.R. : 4.000.000

G.B. : 3.500

Plaquettes : 230.000

P.N. : 2 %

— Au myélogramme, on note un arrêt de maturation granulocytaire au stade des métamyélocytes.

— L'électrophorèse montre une augmentation des γ globulines.

— Les épreuves de sensibilisation aux germes microbiens sont négatives pour le staphylocoque, le streptocoque hémolytique et le pneumocoque.

L'amélioration se fait rapidement grâce à un traitement antibiotique.

LE 10 JUIN 1965. — Il est réhospitalisé pour une température élevée, et l'hémogramme ne révèle qu'une granulopénie (35 %), le nombre des globules blancs étant normal (7.200).

Grâce au même traitement, défervescence rapide. L'hémogramme du 17 juin montre :

G.R. : 4.400.000

G.B. : 16.000

Plaquettes : 620.000

P.N. : 77 %

Mais le 20 JUIN 1965 réascension thermique, et M. S... est alors adressé dans le service du Docteur CHASSAGNON :

A L'ENTREE : le 23 juin 1965, la température est à 39°. Le malade se plaint d'une lassitude extrême, et de douleurs bilatérales en ceinture au niveau de la région dorsale basse. L'examen bucco-pharyngé montre un palais oédématisé et rouge. Le reste de l'examen est normal.

A l'aérogramme, il existe une leucopénie 3.500 ; le nombre des polynucléaires est cependant élevé (92 %).

- la moelle (30-6-65) est riche, plutôt granuleuse, sans anomalie de maturation. Discrète réaction plasmocytaire.
- à l'électrophorèse, il existe une légère augmentation des α 1 et des α 2 globulines, ainsi qu'une importante augmentation des γ globulines.
- les prélèvements de gorge successifs pratiqués montrent :
 - le 25-6-65 : un streptocoque hémolytique
 - le 8-7-65 : un entérocoque
 - le 12-7-65 : un streptocoque α hémolytique.
- la recherche des leuco et thrombo aglutines et négative.
- Les hémocultures, enfin, du 1-7-65 et du 13-7-65, montrent un staphylocoque blanc non pathogène.

Malgré un traitement à la Pénicilline (1 million par jour), à la Tétracycline (1 g par jour) et à la Vitamine B 4 Adénine à dater du 24 juin 1965, l'état du malade s'aggrave progressivement :

— **D'une part** apparaissent des épisodes **fébriles discontinus** durant environ 48 heures et entraînant une adynamie extrême.

— **D'autre part**, aggravation **hématologique** montrée par les hémogrammes du 4-7-65 et 12-7-65.

	GR	GB	PN	PE	L	MM	GM	Plaquettes
4-7-65	3.780.000	2.500	0%		58%	36%	6%	456.000
12-7-65		1.800	10%	1%	80%	8%	1%	

Le **myélogramme** du 6-7-65 confirme l'aggravation : disparition complète des éléments granuleux à part quelques rares myéloblastes ; les mégacaryocytes sont normaux, les érythroblastos abondants et souvent macrocytaires ; plasmocytose importante (20 %) de type réticulo-plasmocyte. Il existe enfin un contingent réticulaire net (20 %) constitué d'une part par un certain nombre de cellules réticulaires, plus jeunes indifférenciées et irritatives, d'autre part, par des moëns monocytes et des histiocytes.

Devant cette aggravation, on remplace la Tétracycline par de l'Oxytétracycline intra-veineuse (500 mg. par jour) à partir du 9 juillet et on y associe de la Delta Cortisone (25 mg. par jour). On transfuse également le malade à deux reprises : 300 cc. le 10 juillet et 500 cc. le 11 juillet 1965. Malgré cela, la température reste en plateau, à partir

du 9 juillet avoisinant 40° et l'on constate le 12-7-65, l'installation d'une paraplégie flasque avec des troubles sphinctériens (incontinence des matières) et l'apparition d'un subictère. Le 13-7-65 les troubles de la conscience **s'aggravent** et le malade **décède dans le service**. . . .

L'AUTOPSIE pratiquée le 14-7-65 montre des viscères : poumons cœur, foie, rate, intestin normaux d'aspect extérieur. Prélèvement de la moelle.

A l'examen anatomopathologique les fragments de poumons sont normaux. Le foie est normal ; la rate montre : la normalité de la pulpe blanche et des follicules lymphoïdes, au niveau de la pulpe rouge et des sinus veineux, l'absence de polynucléaires.

L'examen de la **moelle** révèle la présence dans la région dorsale moyenne d'une zone bleuâtre d'apparence contuse qui s'étend de 2 à 3 cm. de hauteur environ. A la coupe, on rencontre dès la moelle cervicale basse, un aspect anormal de la région des cordons latéraux, qui évoque un processus nécrotique. Mais surtout la zone anormale extérieurement correspond à un gros foyer de nécrose hémorragique intéressant toute l'étendue de la surface de section médullaire sur plusieurs segments évoquant avant tout une myélo malacie récente, mais pouvant aussi taire discuter un abcès intra médullaire.

L'examen **histologique** enfin montre une moelle osseuse normale. La moelle est en partie grasseuse, en partie hématopoiétique. Dans celle-ci la densité des cellules est discrète. Il existe de grosses cellules mononucléées (vraisemblablement des érythroblastes à noyaux en taches d'encre), des mégacaryocytes. Il n'a été vu aucun polynucléaire.



CLINIQUE

Les agranulocytoses pures, qu'elles soient essentielles ou médicamenteuses, ont une sémiologie précise, n'offrant que peu de variantes d'un cas à l'autre ; seules diffèrent les conditions d'apparition.

1). CONDITIONS D'APPARITION

1). Fréquence.

Les cas d'agranulocytose pure répondant à la description initiale de SCHULTZ sont considérés comme peu fréquents. Nous-mêmes en rapportons 36 cas, alors que 60 neutropénies et 77 pan — ou bi — cytopénies ont été hospitalisées à la clinique médicale C depuis 1949.

Cette affection demeure donc toujours aussi rare.

2). Influence du sexe.

Les 5 observations de SCHULTZ en 1922 concernaient exclusivement le sexe féminin ; en fait rapidement on apporte des cas d'agranulocytose chez l'homme ; EHRMAN et PREUSS, PFAB.

AUBERTIN et LEVY donnent une proportion de 81 % de femmes. HUEBER, dans sa statistique, mentionne 57 cas chez la femme et 19 chez l'homme.

MALLARME en 1945, n'ayant dans ses observations que des malades de sexe masculin, admet qu'il n'existe aucune prépondérance de l'un ou l'autre.

Nous ne retrouvons qu'une légère dominance du sexe féminin dans les agranulocytoses essentielles (11 observations de femmes pour 10 d'hommes) alors que cette prépondérance est nette dans les agranulocytoses toxiques (73 cas sur 100 dans la statistique de Ph. FRANÇOIS) et pour nous, 12 observations de femmes pour 15 d'hommes.

3). Age :

L'affection touche plus particulièrement l'âge adulte. Sur 30 observations, AUBERTIN et LEVY relèvent 3 cas au-dessus de 60 ans, 4 cas en-dessous de 3 ans et un âge moyen entre 40 et 60 ans. Ces données sont confirmées par la majorité des auteurs.

Chez l'enfant : l'agranulocytose paraît rare. Toutefois, dans sa thèse en 1935, LUNEAU TOUZE en rapporte quelques observations, le premier cas étant celui de BANTZ en 1924. C'est en 1927 que DUFOUT publiait la première observation française chez l'enfant.

EMPREY et PROESCHER décrivent chez un enfant de 3 ans, une angine agranulocytaire avec trois rechutes dont la dernière est mortelle.

SUMMER HOUDEVILLE publie un cas en 1937.

Nous rapportons dans notre mémoire une observation concernant une fillette de 7 ans ; l'agranulocytose est donc toujours aussi exceptionnelle chez l'enfant.

4). Les antécédents personnels sont sensiblement les mêmes dans les agranulocytoses essentielles et les agranulocytoses toxiques.

A. — Agranulocytoses essentielles :

— AUBERTIN et LEVY sur 30 cas, ne relèvent dans la moitié des cas rien de spécial, tandis qu'ils notent dans l'autre moitié 5 angines fréquentes, le reste répondant à des antécédents divers : rhumatisme, coliques hépatiques, éthyisme, hystérectomie.

— JAIS, quant à lui, retrouve souvent des antécédents chargés, angines à répétition (PELNAR, SCHILLING, PAROULEK, JEDLIKA, CHALLIER et MARTIN), antécédents rhumatismaux.

— Prosper-Emile WEIL pense que ces affections agiraient en fragilisant la moelle osseuse, déterminant ainsi une « débilité acquise » qui ne permet pas de réagir comme un sujet sain à des affections sévères.

Sur les 21 observations de ce mémoire :

— 11 ne fournissent aucun antécédent personnel.

— Quant aux autres, à l'exception d'angines à répétitions (4 observations), il paraît difficile d'en isoler un antécédent particulier (fausse couche provoquée, rhumatisme, éthylisme, eczéma, splénectomie).

Il n'y a pas d'antécédent hématologique notable : il nous a bien sûr, été impossible d'avoir une numération les jours précédant le déclenchement du processus morbide.

MALLARME signale cependant deux observations où des numérations pratiquées deux jours avant, étaient normales.

B. — Agranulocytoses toxiques :

Là encore, peu d'antécédents, sinon l'existence d'une diathèse rhumatismale ou d'un terrain infectieux qui ont justifié la prise du médicament toxique.

II ETUDE CLINIQUE

1). — Début.

L'affection survient dans la plupart des cas chez des sujets en pleine santé apparente.

Le début en est brutal, par une élévation thermique à 39°, 40° et un mal de gorge. D'autres fois, légèrement progressif, la fièvre s'établissant sur deux ou trois jours. Plus rarement, le début est lent ; il existe alors une phase prodromique, durant une ou deux semaines, pendant laquelle le malade se plaint de fatigue, de céphalées, de courbatures.

AUBERTIN et LEVY notent sur 32 observations, 16 fois un début brutal, 13 fois un début rapide, contre 3 débuts lents.

HUEBER relève 18 fois dans une statistique, portant sur 79 cas une asthénie avec inaptitude à l'effort précédant l'affection de 15 jours.

Sur les 37 observations rapportées ici, nous relevons 32 débuts brutaux (température, céphalées, frissons, angine), 4 débuts progressifs par un épisode pseudo-grippal ou une affection intercurrente.

2). — Phase d'état.

Le tableau clinique est dominé par les troubles bucco-pharyngés et par les syndromes infectieux.

A. - Ces phénomènes locaux sont presque toujours retrouvés, sans toutefois prédominer forcément au niveau des amygdales : il s'agit autant de stomatite que d'amygdalite. Ils sont contemporains du début de la maladie et en constituent parfois le premier symptôme.

Les lésions affectent différents aspects qui représentent, semble-t-il, les étapes successives d'un même processus : érythème, puis exsudation blanchâtre pultacée, parfois pseudo-membraneuse ; enfin, des ulcérations se creusent. Au maximum, les lésions sont franchement nécrotiques avec destruction des muqueuses et perte de substance. L'haleine est fétide, la salivation abondante. Parfois existe un véritable trismus. En fait, grâce actuellement aux antibiotiques, on n'observe plus guère ces graves lésions ulcéro-nécrotiques. SCHULTZ signalait l'absence d'adénopathies satellites de l'angine. En fait, il est fréquent de voir signaler quelques adénopathies sous-maxillaires ou cervicales moyennes, mais en général minimes et non certainement pathologiques et, de toute façon, sans rapport démontré avec l'histoire hématologique. Nous retrouvons de telles adénopathies dans 8 de nos observations :

4 étaient sous-maxillaires

les 4 autres carotidiennes.

Le siège des lésions bucco-pharyngées est éminemment variable. Des études assez détaillées faites par REYE, puis HUEBER on peut retenir par ordre de fréquence décroissante les localisations suivantes :

amygdales
langue
piliers du voile
gencives
arrière pharynx
luette
palais
lèvres

Enfin, nous avons trouvé, associé au tableau infectieux, un phlegmon de l'amygdale secondaire à des caries dentaires (3 sur 24 observations).

B. — Autres localisations du processus ulcéro-nécrotique.

De nombreux auteurs ont décrit des lésions ulcéro-nécrotiques du même ordre que celles observées au niveau de la muqueuse bucco-pharyngée.

CHALIER, MARTIN, NAUSSAC rapportent 12 cas à la vulve, 5 à l'anus, 2 au col utérin.

FRIEDMANN 1 cas d'ulcération de la cuisse, 1 cas de nécrose de la mâchoire supérieure.

BALTZER 1 cas d'ulcération du sein.

Ces localisations sont devenues exceptionnelles : nous n'avons retrouvé qu'une ulcération de la marge de l'anus (encore s'agit-il peut-être d'une ulcération thermométrique, étant donné la topographie des lésions) et une ulcération de jambe.

Cette discordance reconnaît plusieurs raisons :

— les ulcérations citées plus haut n'étaient jamais primitives, mais contemporaines de l'aggravation et les antibiotiques responsables d'une guérison rapide empêchent les ulcérations d'apparaître.

— peut-être aussi s'agissait-il non pas d'agranulocytoses mais de cryptoleucoses aiguës méconnues avant l'usage du myélogramme.

C. — Le syndrome général.

Aux troubles locaux, s'associent des altérations profondes de l'état général : la fièvre est constante, généralement d'ascension brutale, plus rarement progressive pour atteindre un degré élevé (40°, 41°), puis réaliser un plateau. Le malade est prostré, asthénique, parfois frissonnant, la lucidité reste intacte. En fait, l'état général est assez souvent bien conservé malgré l'hyperthermie et nous n'avons que rarement retrouvé cette grande asthénie décrite par JAIS dans sa thèse et par ROBERTS ET KRACKE.

D. — L'ictère. . . .

est pour SCHULTZ l'un des symptômes cardinaux de l'affection. Dans les 5 cas initiaux, il n'y avait que 3 ictères francs. Parmi les 32 cas d'AUBERTIN et LEVY, on retrouve l'ictère dans 18 cas, soit environ 57 %, mais il ne s'agissait que dans 9 cas d'un ictère franc avec pigmentation.

HUEBER le mentionne dans 33 cas sur 79 ; Rudolphe CHAEFFER en a donné une excellente description : pouvant apparaître précocement, en même temps que les premiers accidents fébriles, il peut aussi ne survenir qu'après quelques jours de maladie.

MALLARME ne retrouve pas l'ictère initial de SCHULTZ.

Nous n'avons jamais retrouvé, quant à nous, d'ictère franc.

Dans 4 observations d'agranulocytose primitive, il a été retenu un sub-ictère conjonctival :

- en début de maladie pour 3 d'entre elles ; observations n° 21, 22 et 34.
- à la période terminale pour l'observation n° 28.

Serait-ce un signe de gravité ? L'évolution mortelle des observations 21 et 22 tendraient à le faire croire.

Sur les 16 observations d'agranulocytose toxique, on ne trouve qu'un seul sub-ictère.

A signaler un cas d'agranulocytose au cours d'un ictère probablement viral.

Le foie est rarement perçu en dehors d'un contexte d'imprégnation éthylique, expliquant dans une observation un accès confuso-onirique.

E — Les organes hématopoïétiques :

- les ganglions : nous l'avons vu, ne sont pas gros, et dans la région cervicale peuvent être considérés comme satellites des lésions bucco-pharyngées les autres aires ganglionnaires sont habituellement respectées.
- la rate : pour SCHULTZ il n'y a jamais de splénomégalie importante. AUBERTIN et LEVY trouvaient 25 % de rates palpables. Nous n'avons retenu que 3 splénomégalias perceptibles à la limite du rebord costal dans nos observations d'agranulocytose essentielle (**observations 17-18-23**) et 4 également peu importantes dans des observations d'agranulocytose toxique (2 franches : n° 6 et 7, 2 légères, n° 2 et 4). La règle classique est donc le plus souvent vraie.

Rappelons enfin qu'il n'y a jamais d'hémorragie, de purpura, d'écchymoses, tous signes témoins d'une thrombopénie qui exclueraient du même coup le diagnostic d'agranulocytose pure.

III — ETUDE BIOLOGIQUE

A. - BILAN HEMATOLOGIQUE.

1). L'examen sanguin seul permet de poser le diagnostic.

Les caractéristiques essentielles consistent en une leuco et neutropénie très marquées, sans anémie ni thrombopénie.

Nous étudierons d'abord les **LEUCOCYTES**, les modifications sont quantitatives et qualitatives.

Quantitatives : la leucopénie est profonde, oscillant entre 3000 et quelques centaines d'éléments au mm³. Les taux les plus fréquemment rencontrés sont de l'ordre de 800 à 1200 globules blancs.

- SCHULTZ trouve un maximum de 800, un minimum de quelques centaines.
- AUBERTIN et LEVY sur 32 cas étudiés observent les taux extrêmes de 300 et de 2900.
- Les observations de MALLARME en 1949 et ALBAHARY en 1950 sont analogues.

Parfois la leucopénie est minime (observation de GRIVET), mais il n'y a jamais d'hyperleucocytose même modérée.

- Dans 10 de nos observations, les leucocytes sont en-dessous de 1000.

les chiffres les plus bas étant	300 (observation n° 6)
»	» 360 (observation n° 11)

- Dans 24, le nombre des leucocytes est compris entre 1000 et 3000, mais le plus souvent inférieur à 2.000 (13 observations).

- Restent deux cas où la leucopénie est moindre :

3100 (observation n° 20)

4000 (observation n° 26)

(Cf tableau n° 1, page 122).

Qualitatives : l'importance de la leucopénie rend compte de la difficulté qu'ont éprouvée les différents auteurs à établir avec une approximation suffisamment rigoureuse le pourcentage des divers éléments, que nous allons successivement étudier.

a). Les polynucléaires :

Un fait domine tous les autres et caractérise la maladie : la **NEUTROPENIE**. Elle peut être totale (SCHULTZ, BANTZ, BLUMENTHAL, BASH, FRIEDEMANN, PETRI, RATTER, ZIKOWSKI, ZADEK).

MALLARME n'admet dans la définition de la maladie que les cas où le pourcentage des granulocytes est inférieur à 10 %. Cette diminution englobe tous les polynucléaires qu'ils soient neutrophiles, basophiles ou éosinophiles.

Dans toutes nos observations, le nombre des polynucléaires est considérablement diminué en pourcentage et toujours inférieur à 15 %, soit :

18 observations où il est à 0%
(11 agranulocytoses essentielles et 7 toxiques)

11 observations où il est entre 1 et 5%
(8 agranulocytoses essentielles et 3 toxiques)

4 observations où il est entre 5 et 10%
(1 agranulocytose essentielle et 3 toxiques)

3 observations où il est entre 10 et 15%
(1 agranulocytose essentielle et 2 toxiques)

ces chiffres n'ayant qu'une valeur relative, car calculés sur un nombre réduit de globules blancs.

En valeur absolue le chiffre, également diminué, oscille en général entre 0 et 260 éléments par mm³ :

Agranulocytoses essentielles entre 0 et 154 - 1 chiffre à 340

Agranulocytoses toxiques entre 0 et 264 - 1 chiffre à 380

(Cf tableau n° 2, page 122).

Cette disparition des polynucléaires se fait brutalement dès le début de l'affection.

BENHAMOU constate que ce n'est pas une neutropénie de répartition. En effet, lors de l'épreuve à l'adrenaline, le chiffre absolu des globules blancs augmente, mais il y a libération seulement de mononucléaires et non de polynucléaires.

Les polynucléaires restant sont cytologiquement normaux ; parfois le noyau est en pycnose, avec tendance à la déviation vers la droite de la formule d'Arneth. Il n'y a jamais au début de myélocytes.

Ajoutons que ni l'intensité des signes cliniques, ni le pronostic ne semblent directement liés à l'importance de la leucopénie et de la neutropénie.

b). Les mononucléaires

Commençons par les monocytes :

S'ils sont augmentés en pourcentage (AUBERTIN et LEVY, MALLARME, CHALIER, MARTIN et NAUSSAC, JAIS). Leur nombre absolu est en fait normal (entre 350 et 1000).

Certains auteurs admettent cependant une augmentation absolue du nombre des monocytes : 1760 (BARTHELEMY), 4160 (AUBERTIN LEHMAN), 4600 (SIMON, ZIKOWSKI, ZADEK, Miss LEON-BLUMENTHAL). En fait, en l'absence de myélogramme, ne s'agirait-il pas alors de leucose aiguë ?

D'autres auteurs notent une diminution : 234 (SCHULTZ, JACOBOWITZ), 220 (PLANTY), 170 (EHRMAN et PREUSS), 120 (KASTLIN), 35 (FEER), 8 (LAUTER).

CHALIER, MARTIN et NAUSSAC sur 35 cas, observent 11 cas où ils sont augmentés, 21 où ils sont normaux.

Dans nos observations on les trouve :

- diminués dans 10 cas (11 à 340).
- augmentés modérément dans 7 cas (1032 à 2240), d'une façon plus importante dans deux cas (3500 à 4000).
- normaux dans 11 cas.

Quant aux lymphocytes ils sont sujets aux mêmes variations : CHALIER, MARTIN et NAUSSAC, sur 46 cas les trouvent :

- augmentés dans 14 observations
- diminués dans 15 observations
- conservés dans 17 observations.

Dans nos 24 observations, la lymphopénie reste un signe fréquent : 15 cas entre 48 et 700 contre 15 cas normaux (1000 à 3360).

(Cf tableau n° 4, page 123).

TABLEAU N° 1

Graphique du chiffre minimum des leucocytes

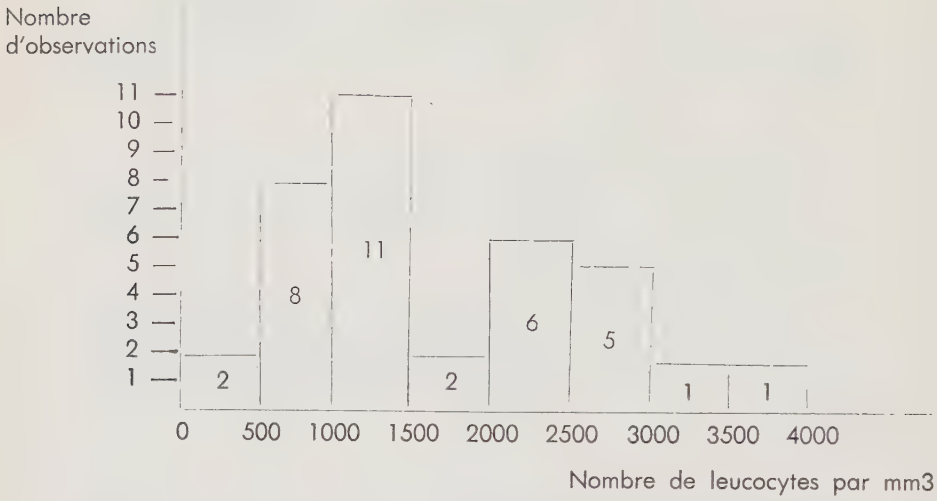


TABLEAU N° 2

Graphique du chiffre absolu minimum des polynucléaires

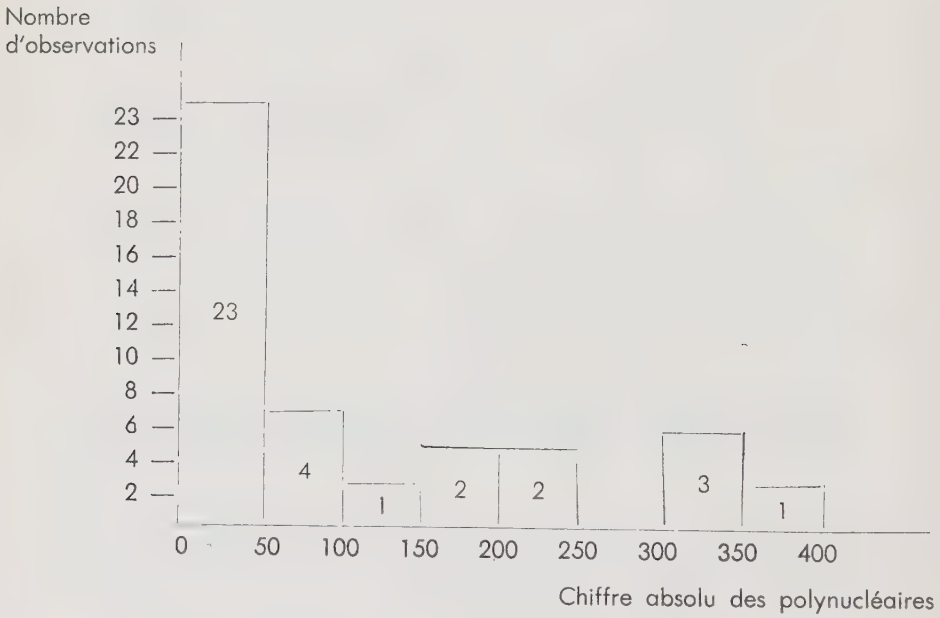


TABLEAU N° 3

Graphique du chiffre absolu minimum des monocytes

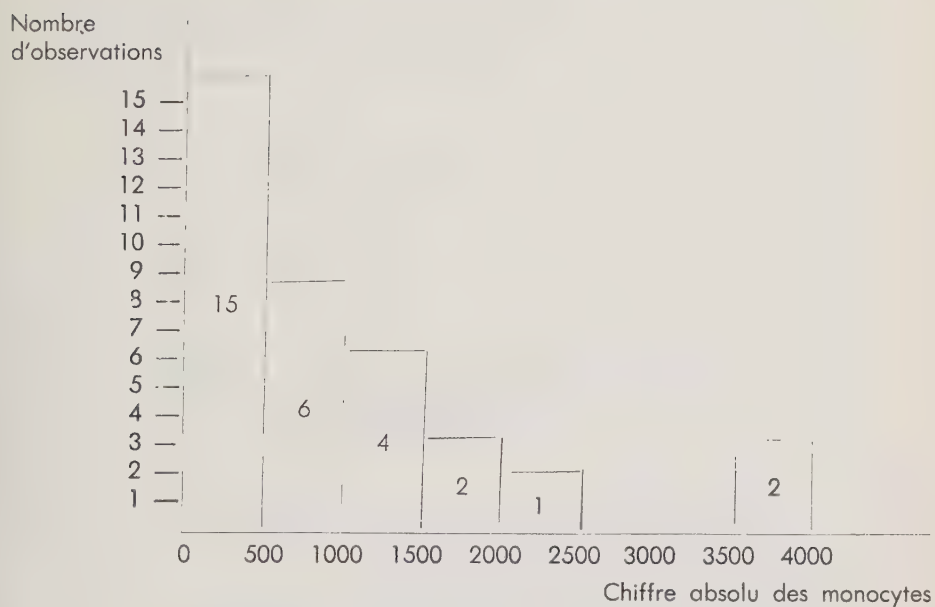
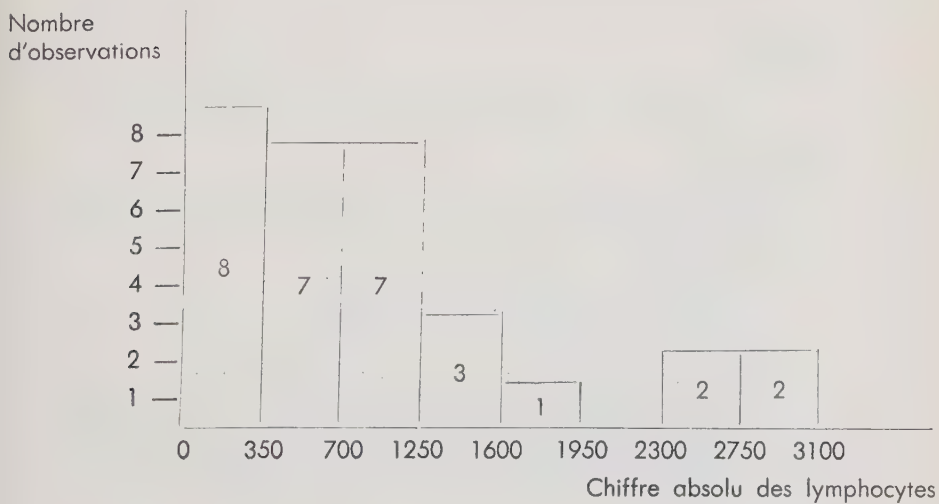


TABLEAU N° 4

Graphique du chiffre absolu minimum des lymphocytes



LES HEMATHIES

Dans tous les cas d'agranulocytose de SCHULTZ, le nombre des globules rouges est sensiblement normal.

Dans leurs 32 observations, AUBERTIN et LEVY trouvent 22 chiffres supérieurs à 4.000.000 et se situant entre 3 et 4.000.000.

HUEBER, sur 79 cas, n'en a aucun en dessous de 3.000.000.

De même JAIS et BOYER dans leurs thèses.

MALLARME retrouve une anémie toujours discrète (entre 3 et 4.000.000).

J. BERNARD, au cours d'agranulocytoses toxiques, mentionne une légère anémie.

Si l'on tient compte des chiffres habituellement retrouvés à la clinique médicale C

- 4.000.000 à 5.200.000 chez l'homme
- 3.800.000 à 4.500.000 chez la femme

nos 36 observations ne font que confirmer cette notion :

- Dans 27 observations, les chiffres sont supérieurs à 4.000.000
- Dans 6 observations de femmes les chiffres sont compris entre 3.500.000 et 3.800.000.

- Observation n° 3 : 3.790.000 - Observation n° 8 : 3.760.000
- Observation n° 21 : 3.780.000 - Observation n° 22 : 3.780.000
- Observation n° 25 : 3.600.000 - Observation n° 32 : 3.500.000

— Dans 3 observations, les chiffres sont en dessous de 3.500.000.
M. R... (n° 21) : 3.100.000 ; M. G... (n° 15) : 3.150.000 ;
l'observation de Madame F... (n° 2) : 2.000.000 est celle d'une
brûlée dont l'anémie a disparu en 48 h (4.030.000) après une seule
transfusion de 500 cc. de sang frais, ce qui rend sceptique sur la valeur
de la numération initiale.

Nous avons cru devoir garder ces trois observations dans le groupe
des agranulocytoses car l'ensemble de la séméiologie était bien en
faveur de ce diagnostic.

LES PLAQUETTES

sont également normales.

AUBERTIN et LEVY, sur 32 cas, les trouvent dans dix observations entre 150.000 et 320.000 mm.³.

JAIS-BOYER observent un nombre de plaquettes toujours normal dans les différents cas d'agranulocytose qu'ils étudient.

De même MALLARME cite un chiffre normal dans toutes ses observations.

J. BERNARD observe par contre fréquemment une thrombopénie discrète dans les agranulocytoses toxiques.

Les plaquettes sont, dans toutes nos observations, normales, voire même augmentées : 402.000 (n° 8), 567.000 (n° 28), 600.000 (n° 29).

Les quelques bilans d'hémostase ou d'hémolyse, que nous avons pratiqués, se sont toujours révélés normaux.

2). La moelle.

Avant l'application en clinique de la ponction sternale, les différents auteurs étudiaient déjà l'état de la moelle osseuse, au cours de l'agranulocytose, grâce à un examen histologique lors de l'autopsie.

W. SCHULTZ dans son mémoire initial, insiste sur la disparition des éléments de la lignée granulocytaire et sur l'intégrité des lignées érythropoïétiques et thrombopoïétiques.

Rapidement, en fait, l'on s'aperçut que cette disparition des éléments granulocytaires pouvait manquer : DAVID, en 1925, publie une observation où la moelle est normale.

L'observation de REICHENBACH, DAMESHEK et INGALL confirme ces faits.

En 1933, deux auteurs américains FITZ-HUGHES et COMROE, sur 9 autopsies, constatent dans la moitié des cas une hyperplasie médullaire contrastant avec l'extrême leucopénie périphérique.

CHALIER, MARTIN et NAUSSAC, ne signalent que des observations où la moelle est pauvre, avec disparition des éléments granuleux.

A partir de 1930-35, grâce à la ponction sternale, l'étude de la moelle devient plus complète et VON BONSDORFF, étudiant sept agranulocytoses trouve :

- 2 moelles riches en myélocytes et en myéloblastes
- 2 moelles pauvres en cellules mûres,
- 4 moelles pauvres : 2 avec arrêt de maturation au stade myélocytaire, 2 où il y a disparition totale des éléments granuleux.
- Enfin une moelle normale.

NORDENSON, en 1936, chez 19 malades atteints d'agranulocytose, conclut que les éléments myéloïdes de la moelle sternale sont comme bloqués à un stade jeune mais sans évolution vers les formes mûres.

Au cours de la guérison, la moelle reprend peu à peu un aspect normal.

ROHR, en 1936, dans une remarquable monographie concernant 23 cas d'agranulocytose, et JAIS dans sa thèse (1937), répartissent les différents états médullaires en 3 groupes :

- 1°. Ceux dans lesquels il existe une disparition complète de la leucopoïèse, mais une conservation de l'érythropoïèse et de la thrombopoïèse.

— 2°). Ceux où l'on trouve une moelle assez riche, voire même hyperplasique, mais avec un blocage de la série granuleuse dont il est important de préciser le stade : promyélocytaire, myélocytaire, parfois seulement métamyélocytaire.

— 3°). Ceux enfin où la moelle est normale.

ROHR attachait une importance pronostique à ces différents états médullaires, le premier avant les antibiotiques et la corticothérapie, étant caractéristique de la période pré-agonique, le deuxième répondant à une maladie de courte durée mais sujette à des récives.

MALLARME pense que si l'on fait la ponction au début de l'affection, en pleine période fébrile, alors que le taux des granulocytes est à son minimum, on trouve une moelle riche en éléments cellulaires caractérisés par :

- une lignée granuleuse riche en éléments : ces derniers sont représentés par des formes immatures : myéloblastes, pro-myélocytes et myélocytes. L'aspect de ces éléments est le plus souvent normal, parfois un peu atypique contenant de volumineuses granulations ; les mitoses sont fréquentes, il y a donc blocage à un certain stade de la lignée granuleuse.
- une forte réaction réticulo-endothéliale, avec présence de monocytes jeunes, de cellules macrophagiques, de plasmocytes et de lymphocytes.

Les myélogrammes de 34 de nos malades (deux d'entre eux n'ont pas eu de ponction, car décédés trop rapidement) montrent :

- dans 16 observations une disparition totale ou sub-totale des éléments granuleux (8 observations d'agranulocytose essentielle et 8 observations d'agranulocytose toxique).
- dans 12 observations, un blocage de la lignée granulocytaire (9 observations d'agranulocytose essentielle et 3 d'agranulocytose toxique).
- dans 5 observations, la moelle est normale, parfois hypergranuleuse (1 observation d'agranulocytose essentielle et 4 d'agranulocytose toxique).

Il est difficile de savoir s'il s'agit d'atteintes plus ou moins profondes, donc plus ou moins graves, ou si ces aspects ne traduisent pas seulement des étapes successives d'un processus de gravité sensiblement égale.

Quant à la réaction réticulo-plasmocytaire, DE GENNES et MARCHAL, en 1954, l'estiment rare et associée à une hyper-gamma-globulinémie.

CROIZAT, REVOL, MOREL et EXBRAYAT citent à la même époque 2 observations d'agranulocytose de SCHULTZ où, au contraire, il existe une forte réaction réticulo-plasmocytaire.

Nous-mêmes constatons la fréquence de cette réaction : dans 12 observations sur 36 ; cette plasmocytose est souvent légère : 6 à 8 % (observations n° 18, 19, 31, 2, 9, 13, 15), elle peut être plus importante supérieure à 10 % (observations n° 17, 21, 24, 27, 33, 36).

ROHR attachait à cette réaction réticulo-plasmocytaire un mauvais pronostic, ainsi qu'à la disparition totale des éléments granuleux de la moelle. Ceci est peut-être confirmé par les observations n° 21, 24 et 36, où les malades sont morts très rapidement, mais d'autres fois, cette réaction plasmocytaire semble annoncer, au contraire, la reprise d'activité médullaire normale.

B. BILAN BACTERIOLOGIQUE.

L'allure hautement infectieuse de l'agranulocytose, l'aspect des lésions bucco-pharyngées ont incité la plupart des auteurs à rechercher un agent microbien .

1) au niveau des lésions bucco-pharyngées.

Les résultats des prélèvements de gorge sont variables. Ils sont généralement positifs :

AUBERTIN et LEVY ont trouvé, sur 33 cas, 3 associations fuso-spirillaires et dans les autres cas du pneumocoque, du streptocoque et du staphylocoque.

BOYER, par ordre de fréquence, signale :

- streptocoque, staphylocoque, escherichia coli
- pneumocoque, pyocyanique
- bacille de Pfeiffer
- meningocoque

L'extrême diversité et aussi la relative banalité des microbes trouvés dans l'ulcéro-nécrose ne permettent de porter aucune conclu-

sion sur l'agent pathogène, ce qui ressort de ce tableau où nous reportons les différents germes trouvés par culture de prélèvement pharyngé chez nos malades.

Observations	
Streptocoque A hémolytique	36
Streptocoque B hémolytique	34
Streptocoque viridans	19, 24, 28, 29, 32, 33, 35,
Staphylocoque doré	4, 13, 21, 26, 27, 31.
Staphylocoque blanc	20, 28,
Pneumocoque	26.
Entérocoque	4, 10, 11, 13, 17, 19, 21, 23, 27, 32, 36.
Escherichia coli	3, 4, 11, 19, 20, 23, 28, 31

A noter que dans plusieurs observations, un même germe a été trouvé à plusieurs reprises :

- Streptocoque hémolytique : observation n° 34.
- Streptocoque hémolytique : observation n° 36.

2). L'hémoculture

demeure souvent stérile.

Les germes le plus souvent retrouvés par CHALIER, MARTIN et NAUSSAC sont le staphylocoque et le streptocoque puis l'escherichia coli, le pneumocoque, le pyocyanique et le Bacille de Pfeiffer.

Sur 20 hémocultures que nous avons demandées, deux sont revenues positives : il s'agissait d'un protéus et d'un staphylocoque blanc non pathogène.

Ces hémocultures sont peu significatives du fait

- de l'installation du traitement antibiotique
- de la survenue possible de l'agranulocytose au cours d'une septicémie.

Tous ces résultats bactériologiques, assez variables, ne permettent pas d'affirmer, mais non plus d'exclure formellement, le rôle de tel ou tel agent pathogène, rôle dont nous reparlerons d'ailleurs plus loin à l'étude pathogénique.

C ELECTROPHORESE SANGUINE

CROIZAT, REVOL, MOREL et EXBRAYAT rapportent 2 cas d'agranulocytose avec hyperglobulinémie, accompagnant d'ailleurs une plasmocytose médullaire importante.

DE GENNES et MARCHAL, en 1954, observent un fait identique.

En réalité, dans nos observations, on trouve en général une augmentation de certaines globulines

— α 2 et γ globulines surtout

— α 1 parfois

— rarement β globulines

correspondant probablement à l'état inflammatoire habituel chez ces malades.

IV. — EVOLUTION

L'agranulocytose de SCHULTZ a perdu son caractère presque obligatoirement fatal avec l'apparition des antibiotiques et des corticoïdes.

A). — EVOLUTION AVANT LA THERAPEUTIQUE ACTUELLE.

Dans sa description initiale, SCHULTZ en faisait une maladie inexorablement mortelle, et AUBERTIN et LEVY ne citaient que 3 guérisons sur 32 observations en 1928.

L'aggravation était rapide, les lésions bucco-pharyngées envahissaient la totalité de la muqueuse, le processus nécrotique gagnait en profondeur, la température plafonnait, l'état général déclinait, l'asthénie était extrême, et l'amaigrissement très important. Parfois apparaissait un ictère tardif (SCHAEFER). L'évolution était le plus souvent écourtée par des complications infectieuses broncho-pulmonaires. La durée de la maladie était toujours inférieure à 2 semaines, au minimum 3 jours.

Cependant, LAUTER, EHRMAN et PREUSS, FRIEDMANN, signalent des guérisons cliniques et hématologiques en moins de 15 jours.

AUBERTIN et LEVY vont noter les premières possibilités de récidi-
ves ; le malade de MOORE et WIEDER présente une agranulocytose évoluant en 6 semaines vers la guérison ; Mais une rechute 2 ans plus tard lui fut cette fois fatale.

Pour HUEBER : 80 % de décès dont

- 20% les 4 premiers jours
- 40% la première semaine
- 30% la deuxième semaine
- 10% ont vécu plus de 2 semaines

CHALIER, MARTIN et NAUSSAC signalent une modalité évolutive particulière : il existe une indépendance entre l'évolution des phénomènes sanguins et infectieux ; décès dans un tableau infectieux alors que l'amélioration hématologique est déjà nette.

Ils observent également un cas de guérison, et à propos de récives parlent d'une évolution par étapes, l'intervalle libre étant variable :

- 2 mois (ROBERTS et KRACKE)
- 1 mois (KAAS)
- 6 mois (PAROULEK et FRIEDMAN)
- 2 ans (MOORE et WIEDER)

JAIS en 1937 fait état d'une mortalité toujours aussi élevée ; mais note quelques cas de guérison avec passage dans le sang de nombreux éléments immatures, et existence d'une leucocytose atteignant parfois 30.000 à 50.000, donnant de **véritables réactions leucémoides** auxquelles ROHR a laissé son nom.

MALLARME en 1947 est au contraire frappé par la fréquence des guérisons, l'évolution étant marquée entre le 4^e et le 10^e jour, par une période critique. Les récives au bout de quelques jours, semaines ou mois sont possibles.

Avec l'apparition de la pénicilline, les guérisons sont plus nombreuses (LAYANI et ASCHKANASY, en 1947, MULLER, BOUQUIN et MEYRIEUX la même année).

B. — EVOLUTION ACTUELLE

Elle se fait le plus souvent vers la guérison clinique et hématologique :

1). Evolution immédiate.

a) L'amélioration est très rapide entre le 5^e et le 10^e jour :

- **clinique** commençant par la chute thermique qui précède la disparition des phénomènes bucco-pharyngés ;

l'état général se rétablit plus lentement.

— **hématologique**

— **avant le 10^e jour**, au niveau du sang circulant, parfois dès le 2^e ou 3^e jour du traitement, il y a une augmentation du nombre de leucocytes avec réapparition des polynucléaires ; la légère anémie, si elle existait, s'améliore également.

— **entre le 10^e et le 15^e jour** apparaît souvent une leucocytose importante

78.000 observation n° 6

38.900 observation n° 13

60.000 observation n° 15

85.000 observation n° 22

102.000 observation n° 27

31.200 observation n° 28

Cette leucocytose est formée quelquefois de polynucléaires adultes souvent aussi d'éléments jeunes : myélocytes, promyélocytes et même myéloblastes, ce qui définit alors la réaction leucémoïde de ROHR.

Cette réaction leucémoïde est constatée dans 9 observations sur 36 : agranulocytoses toxiques : 3, 6, 13, 15 — agranulocytoses essentielles : n° 17, 22, 27, 28, 32.

On observe également assez souvent une hyperplaquettose

592.000 (n° 3) 600.000 (n° 6) 514.000 (n° 15)

800.000 (n° 26) 650.000 (n° 27) 600.000 (n° 28)

au niveau de la moelle

La réparation est rapide (minimum 2 jours) ce qui incite à des myélogrammes répétés ; malgré la régénération granuleuse, la moelle reste un certain temps pauvre en polynucléaires, comme si les éléments, une fois mûrs, étaient immédiatement livrés dans le sang circulant. La plasmocytose disparaît également vite.

b) La mort, malgré l'association des antibiotiques et des corticoïdes ou de l'A.C.T.H. reste possible ; elle paraît peut-être plus fréquente dans les agranulocytoses essentielles (6 décès sur 21 observations : n° 16, 20, 21, 23, 24, 26). Le décès n° 16 peut s'expliquer par l'insuffisance de la thérapeutique en 1949. La malade n° 5 est morte d'un coma hépatique alors qu'au dernier hémogramme le taux des leucocytes était remonté à 17.800 et celui des polynucléaires à 85 %. Le décès

n° 21 survient au cours d'une paraplégie. Dans les 3 autres cas la mort est survenue précocement dans l'hyperthermie, sans qu'il soit possible de faire la part exacte de l'agranulocytose elle-même et de l'infection surajoutée.

La mort paraît plus rare dans les agranulocytoses toxiques puisque nous n'avons eu qu'un décès sur 15 malades, décès survenu un mois après sa guérison, de façon subite, probablement sans rapport direct avec l'agranulocytose.

2). Evolution secondaire

De nombreux auteurs ont envisagé la possibilité de rechutes.

a). **Les agranulocytoses médicamenteuses** ne rechutent pas en l'absence de reprise du toxique :

M^{me} C..., observation n° 12, présente à trois reprises une agranulocytose (mai 1956, mars 1958, décembre 1959), chaque fois après ingestion d'Optalidon.

Seul, M. M... J., observation n° 1, ayant fait en avril 1952 une agranulocytose à la silfadiazine, a rechuté en novembre 1955, sans avoir pris de médicament toxique.

b). **Dans 10 agranulocytoses essentielles** sur 21 se produisent **des rechutes** :

Leur fréquence, leur aspect clinique, leur délai d'apparition en sont très variables :

observation 19 : 1 rechute 4 mois après le premier épisode

observation 22 : poussées en octobre 57, juillet 64, janvier 65

observation 26 : poussées en mars 58, février 60, mai 60

observation 27 : poussées en janvier 57, février 60, mai 60

observation 28 : poussées en octobre 60 et août 61

observation 29 : poussées en mai 57, juin 59, juin 60, février 61

observation 33 : poussées en août 62, avril 63, juillet 63

observation 34 : poussées en octobre 63, décembre 63, octobre 64

observation 36 : poussées en janvier 65, février 65, juin 65

Elles sont donc espacées de un an à 1,5 an en moyenne, le maximum étant 7 ans et le minimum 1 mois.

c). Nous n'avons jamais retrouvé la transformation tardive en leucose aiguë décrite par de nombreux auteurs NAEGELI, ROCH et MOSER, MARCHAL, RAVAUULT, MALLARME.

V. — FORMES CLINIQUES

- 1). **forme à début atypique**, sans angine, révélée par un tableau digestif avec vomissements, diarrhée, douleurs abdominales. Nous en avons deux observations.

- 2). **forme d'évolution atypique**

forme maligne : hypotoxique mortelle en quelques jours ; signalée par SCHULTZ et MALLARME ; nous retrouvons cette évolution dans trois de nos observations 16, 21, 23.

forme traînante : avec persistance d'une température, d'une légère leucopénie, aggravation lente vers la mort, deux décès peuvent être rattachés à ce tableau évolutif (n° 24, 4).

Mais la guérison s'observe également comme en témoigne l'observation n° 1.

VI — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Cliniquement, le diagnostic se pose dans des circonstances variables.

1°). DEVANT DES MANIFESTATIONS BUCCO-PHARINGEES ASSEZ INTENSES :

fréquemment ulcéro-nécrotiques, sans grosse adénopathie satellite ; nous éliminerons d'abord :

A). **les angines non hémopathiques** : angine de Vincent, angine diphtérique surtout ; l'examen bactériologique est intéressant, qui montre l'association fuso-spirillaire ou le bacille de Loeffler, mais ces angines ne s'accompagnent jamais de neutropénie.

B). **les angines des hémopathies** :

(1) mononucléose infectieuse dans sa forme typique, associant une angine, des adénopathies cervicales, une leucocytose modérée avec mononucléose et hyperbasophilie, encore qu'il puisse exister une légère leuco-

pénie. Le myélogramme peu modifié et la réaction d'agglutination de PAUL BUNNEL DAVIDSON confirment le diagnostic, très rarement difficile dans certaines formes hautement neutropéniques.

(2) les hémopathies malignes ne posent pas de problème lorsque l'hémogramme est typique ; par contre dans les formes leucopéniques et en particulier les crypto-leucoses, le myélogramme est indispensable pour lever le doute, bien que le plus souvent à la leucopénie se trouvent associées une anémie et une thrombopénie.

2°) **DEVANT UN ETAT INFECTIEUX** sévère, voire septicémique, confirmé par les examens bactériologiques habituels, il peut apparaître des altérations sanguines globales ou atteignant seulement la lignée granulocytaire.

Le diagnostic d'ailleurs assez artificiel se posera ici entre une agranulocytose avec surinfection secondaire ou une agranulocytose ayant comme étiologie une infection, ou même un produit toxique si le malade a déjà reçu un traitement pour son état fébrile.

3°. SUR LE PLAN HEMATOLOGIQUE.

A). **Les aplasies médullaires assez souvent secondaires** en particulier à la prise d'un toxique, s'éliminent d'elles-mêmes du cadre de la question si elles prennent d'emblée le type de l'aleucie hémorragique de FRANCK avec atteinte des 3 lignées ; mais les débuts agranulocytaires en sont possibles, le tableau hématologique se complétant alors les jours ou les semaines suivant le premier examen. Le myélogramme montrera alors l'atteinte des 3 lignées.

Fréquemment aussi, ces aplasies sont idiopathiques, en particulier dans la forme aiguë primitive des jeunes sujets et à leur phase initiale à prédominance agranulocytaire, elles peuvent poser un problème diagnostique difficile.

B). **les atteintes granulocytaires plus modérées** isolées ou avec atteinte d'une autre lignée, n'offriront que peu de difficulté :

— qu'il s'agisse de la neutropénie familiale de GANSSLEN, maladie constitutionnelle et héréditaire ; le tableau clinique en est très discret, parfois même latent ; la neutropénie est peu importante (entre 25 et 50 %).

- qu'il s'agisse de ces leuco-neutropénies modérées découvertes chez des asthéniques, et où l'on ne retrouve pas de facteur constitutionnel.
- ou qu'il s'agisse d'une neutropénie associée à une splénomégalie, l'hypersplénisme pouvant être :
 - soit primitif, tableau réalisant alors la neutropénie splénique de DOAN et WISEMAN
 - soit secondaire

Certes, la présence d'une rate plus ou moins hypertrophiée a pu être constatée dans l'agranulocytose de SCHULTZ, mais cette splénomégalie, de volume variable et résultant peut-être d'une infection satellite des troubles hématologiques, ne ressemble guère aux splénomégalias franches et permanentes des hypersplénismes.

Les exceptionnelles agranulocytoses chroniques (une observation personnelle) sont également faciles à éliminer.

4°). DEUX CAS PARTICULIERS SONT MAINTENANT ENVISAGES.

A). chez l'enfant :

En dehors de ces étiologies, peut se poser le problème d'une cytopénie constitutionnelle. En général l'atteinte est globale dans le cadre du syndrome de FANCONI qui, par la richesse de son contexte clinique, ne prête pas à discussion.

Le diagnostic serait plus ardu dans l'atteinte constitutionnelle isolée de la lignée granuleuse, mais les premières manifestations sont très précoces dans la vie :

- dans les premières semaines de la naissance pour la granulocytopenie de KOSTMANN
- et dans la première année pour la granulopénie chronique du nourrisson.

Nous sommes dans un cadre bien différent de celui de nos malades.

B). devant une agranulocytose à rechute, enfin, on peut être amené à discuter une entité assez particulière isolée par LEALE : l'**agranulocytose cyclique**.

rarissime elle touche aussi bien l'adulte que l'enfant. Il s'agit d'une récurrence fébrile à intervalles réguliers (environ toutes les trois semaines). Il existe par ailleurs des signes bucco-pharyngés et une leuco-neutropénie, entre les poussées, une légère neutropénie peut persister ou disparaître totalement.

La signification de ces rechutes est mystérieuse et l'a fait rapprocher de la maladie périodique ; toutefois, même dans le cas où des récurrences assez régulières permettent d'envisager le diagnostic d'agranulocytose cyclique, il faut encore se méfier d'un facteur toxique intervenant à intervalles réguliers (en particulier la prise d'amidopyrine lors des épisodes menstruels) et donnant à l'affection une allure pseudo-cyclique.

Ces poussées ne ressemblent en rien aux rechutes de nos observations qui sont espacées de façon anarchique.

ETIOPATHOGENIE

Après avoir étudié les circonstances d'apparition, la clinique, la biologie et l'évolution actuelle de l'agranulocytose il nous faut maintenant aborder le problème étiopathogénique.

AGRANULOCYTOSES MEDICAMENTEUSES PURES (15 observations personnelles).

- (a). Depuis une vingtaine d'années, la presque totalité des observations décrites sont celles d'agranulocytoses toxiques. Un certain nombre, d'ailleurs, ne concerne pas les agranulocytoses pures, mais des aplasies avec thrombopénie et anémie associées : observations de CAROLI J. et MALLARME, ELLMANN P., IMERMANS W., MARCHAL G. Cependant PH. FRANÇOIS en 1955, étudiant les agranulocytoses médicamenteuses pures, rapporte dans son mémoire 97 observations étalées sur 10 ans.

La liste des produits considérés comme responsables est longue : phénylbutazone, antipyrine, phénacétine, la plupart des sulfamides, des antithyroidiens de synthèse, des antihistaminiques, le diparcol, la chlorpromazine, et d'autres dérivés de la phénothiazine, des anti-épileptiques (tridione, hydantoïne), les sels d'or, la thiosemi-carbazone, l'isonazide, la chloromycétine, les sels mercuriels, la quinine, la procaine, le diazeproxide (librium), l'inipranine (tofranil).

Il semble qu'à l'heure actuelle la chlorpromazine (KAUTZ H.D., LINDBERG L.G., MOSBECH J.) et les sulfamides soient en dehors de l'amidopyrine les principaux responsables (étude faite sur 2 cas par MOSBECH J. et RIIS P. au Danemark).

La durée des traitements est variable, allant de 8 jours à 7 ans en moyenne 1 mois, tandis que le délai d'apparition des troubles après l'arrêt de la thérapeutique ne dépasse pas 2 mois, et est le plus souvent très bref.

Il s'agit généralement de doses importantes administrées pendant plusieurs semaines; dans quelques observations, toutefois, l'on a pu noter des doses modérées.

- (b) **L'agranulocytose à l'amidopyrine** du fait de la très grande diffusion du pyramidon mérite une mention particulière. E. FILO, en 1938, connaissait déjà bien l'agranulocytose au pyramidon et en étudiait les conditions expérimentales de reproduction chez le rat.

De fait, il semble que l'amidopyrine soit à l'heure actuelle et dans nos pays, l'une des étiologies essentielles des agranulocytoses type SCHULTZ, ce que tendent à prouver les travaux de MOESCHLIN et plus récemment de J. BERNARD, J. BOUSER et GOGUET, DREYFUS.

Le nombre des médicaments contenant de l'amidopyrine s'élève en France à plus de 150 ; il est très difficile parfois d'en retrouver la trace chez des malades qui en usent fréquemment et ne les considèrent plus comme partie intégrante d'un traitement ; c'est pourquoi l'interrogatoire devra-t-il être repris souvent et avec minutie.

¶

Les doses susceptibles de provoquer des accidents vont de 1,5 à 15 gr, que l'ingestion d'amidopyrine se répète quotidiennement durant plusieurs mois, ou qu'elle soit itérative.

r

- (c). **Dans nos 15 observations**, nous retrouvons cette fréquence plus élevée de l'amidopyrine.

— Six de nos malades avaient pris des corps contenant de l'amidopyrine :

Noramidopyrine (observations n° 8, 12)

Compralgyl (observation n° 14)

Optalidon (observation n° 3, 6 11).

— L'éventail est plus large chez les huit autres qui ont pris l'un des médicaments suivants :

— Chloromycétine	Observations n° 7 et 9
— Phénylindanedione (Pindione)	Observation n° 15
— Diphényl hydantoïne (Dihydantol)	» n° 4
— Sulfanyl-butyl carbamide (glucidoral)	» n° 5
— Paraoxypropionophénone (Frenantol)	» n° 10
— Théo-Phénopipéridine (Sandosthène)	» n° 13
— Sulfadiazine	» n° 1

— La dernière, enfin, avait fait une agranulocytose après une importante brûlure au bras ; nous pensons pouvoir la mettre dans les causes toxiques (observation n° 2).

(d). Mécanisme de production des agranulocytoses médicamenteuses.

(1), **Un mécanisme central** fut d'abord envisagé, l'atteinte directe de la moelle par le toxique. Il semble alors que l'atteinte porte également sur la lignée érythroblastique et sur la lignée mégacaryocytaire. Il s'agit donc de bicytopénie ou même de pancytopénie qui ne rentrent plus dans le cadre de l'agranulocytose pure.

C'est le cas, par exemple, de la chloromycétine, des sels d'or, du thio-uracyl.

(2) **C'est un mécanisme périphérique allergique** qui retient l'attention des auteurs depuis quelques années.

Déjà, en 1934, MADISON et SQUIER démontrent que l'agranulocytose médicamenteuse est une affection allergique.

NIXON, ECHERT et HOLMES, étudiant des agranulocytoses à la sulfadiazine obtiennent une désensibilisation par administration de petites doses du médicament en cause.

De même PARK désensibilise des neutropénies dues aux sulfamides.

D'autres auteurs, à l'opposé, notamment BICHEL et DUBOISFERIERE, obtiennent des récides typiques par l'administration à deux reprises de l'agent provocateur.

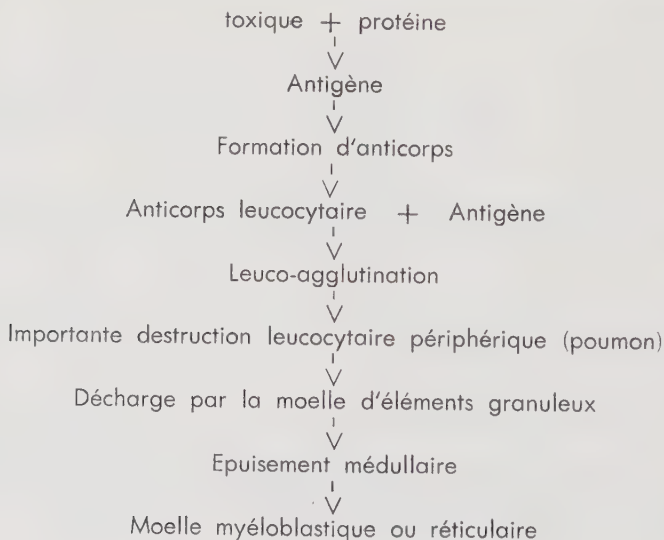
Les réactions allergiques apparaissent après un certain intervalle pendant lequel l'individu est sensible : DAMESHEK et COLMES pensent que l'agranulocytose maximale se situe entre la 12^e et la 2^e semaine après l'administration d'amidopyrine.

MOESCHLIN et WAGNER, par MIESCHER, MOESCHLIN et WAGNER avec une importante expérimentation animale à l'appui, montrent qu'une destruction excessive leucocytaire périphérique peut aboutir à une agranulocytose ; par des injections intracardiaques d'un sérum anti-leucocytaire (capable de produire une agglutination leucocytaire in vitro), ils provoquent une leucopénie passagère et au niveau de la moelle une légère hyperactivité associée à la disparition des cellules mûres segmentées.

L'action du sérum antileucocytaire se résume en une destruction périphérique des leucocytes, tandis que la moelle osseuse semble secondairement touchée par un épuisement exagéré ; ainsi, dans la mesure où la leucopénie périphérique est légère, la moelle subit peu de modification.

Si ce besoin périphérique persiste, il en résulterait selon MOESCHLIN une aplasie par épuisement médullaire.

MOESCHLIN compare la moelle de l'immuno-agranulocytose à celle des réactions hémolytiques sévères. Il dresse de cette réaction périphérique un tableau que nous reproduisons ici :



D'autres hypothèses veulent que les leucocytes modifiés par l'allergène soient eux-mêmes l'antigène DAUSSET ou bien soient agglutinés par des complexes antigène-anticorps formés en dehors d'eux MIESCHER.

Les épreuves permettant de pénétrer plus intimement la nature du phénomène et laissant penser qu'il s'agit d'une réaction allergique sont de deux ordres : *in vitro* et *in vivo*.

Tests *in vitro* :

Le sérum du malade, après absorption du médicament et pendant peu de temps (moins de 4 heures s'il s'agit de sels mercuriels, moins de 4 jours dans un cas d'agranulocytose dû aux sulfamides), agglutine *in vitro* des leucocytes de groupe compatible. Cette réaction a été positive avec l'amidopyrine, les sels mercuriels, les sels d'or, la phénylbutazone.

La réaction est cependant souvent négative. Jean BERNARD ne retrouve les leuco-agglutinines que dans deux cas sur 7. Elle n'est en principe pas rendue positive par l'adjonction du médicament *in vitro*.

MAGIS C., THIERFELDER S. et DAUSSET, on récemment publié une observation d'agranulocytose avec anticorps présent chez le malade 4 mois après l'agranulocytose et agglutinant les leucocytes seulement en présence de pyrimidon ou de corps apparentés.

Tests *in vivo*.

Il est possible de provoquer chez un sujet sain une leucopénie immédiate et franche en lui injectant le sang d'un malade qui vient d'absorber la drogue incriminée.

Ces constatations ont été faites par MOESCHLIN à propos de l'amidopyrine et des sels mercuriels.

Très rarement des réactions cutanées positives ont été constatées chez des malades suspects d'agranulocytose allergique médicamenteuse.

L'agranulocytose médicamenteuse semble donc être un phénomène allergique, nécessitant une sensibilisation préalable, et apparaissant après des semaines, des mois et même des années en cas de nouvelle prise du médicament.

AGRANULOCYTOSES APPAREMMENT ESSENTIELLES

(21 observations personnelles)

Il reste un certain nombre, d'agranulocytoses, dont la fréquence nous paraît généralement sous-estimée actuellement, pour lesquelles un interrogatoire même détaillé et répété ne retrouve aucune étiologie toxique : nous en avons pour preuve la rechute de 9 de nos malades instruits et prévenus du danger des médicaments.

Nous pouvons, d'autre part, affirmer que 22 de nos malades n'ont jamais pris de toxique : nous avons pratiqué des interrogatoires rigoureux d'abord lors de l'hospitalisation puis récemment nous avons écrit à 20 d'entre eux dont le dossier était étiqueté « Agranulocytose primitive » ; nous avons envoyé une liste de 46 produits contenant de l'amidopyrine.

ALLONAL
ANTALGYL à l'amidopyrine
ASCIATINE
ACEPYROL à l'amidopyrine
ALGOCRATINE à l'amidopyrine
ASPECA à l'amidopyrine
BIS-KA-MA
BUTAZOLIDINE à l'amidopyrine
CACHETS DU DOCTEUR BOVEIL à l'amidopyrine
CEFALINE HAUTH à l'amidopyrine
CIBALGINE
COMPRALGYL à l'amidopyrine
CUROGENE à l'amidopyrine
DIVALENTYL à l'amidopyrine
DOLOPHAN simple ou vitaminé B 1 à l'amidopyrine
ERUPTYL B6 à l'amidopyrine
ERYTHRA
EURYTHMINE Derhan à l'amidopyrine
LAMALINE à l'amidopyrine
LETALGOL à l'amidopyrine
LATEPYRINE ou LATEPYRINE Quinine
LIMITAL
MENOSEDINE à l'amidopyrine
NEALGYL Bottu à l'amidopyrine
NEATOL Sujal à l'amidopyrine
NORAMIDOPYRINE
ODYNAL à l'amidopyrine
OPTALIDON
OMAGYL à l'amidopyrine

PASSIBROMINE
PYRETHANE Camusel à l'amidopyrine
PYROSTAT
QUINADOL
RUCRONYL à l'amidopyrine
SALGYDAL
SPASMALAN
SEDAONES à l'amidopyrine
SPASMO CIBALGINE ou CIBALGINE
STOPRAL
SUPRALGYL vitaminé B 1
SYMPAVAGOL
THEOSPIRINE
TRICALM à l'amidopyrine
VERAMONE à l'amidopyrine
VITABON à l'amidopyrine
VITAMIDON vitaminé B 1 à l'amidopyrine

et fait préciser toute autre médication.

Nous avons reçu 13 réponses :

- sur ces 13 réponses, trois malades avaient pris de l'optalidon, M. C... observation 3 ; M^{me} C... observation 6. Nous les avons donc classées dans le chapitre des agranulocytoses toxiques.
- parmi les 10 autres réponses, 9 affirmaient n'avoir rien pris avant leur maladie, l'un d'eux même (observation 28) avouait avoir pris du SALGYDAL ou des suppositoires de LAMALINE à l'amidopyrine après sa guérison et malgré ces prises répétées de produit toxique, il n'a pas rechuté. Le 10^{me} ne se souvient de rien.

L'origine infectieuse directe et l'allergie microbienne retiendront d'avantage notre attention.

(1) ORIGINE INFECTIEUSE DIRECTE

Ce chapitre étiologique est rendu délicat par la fréquence des infections secondaires à l'agranulocytose.

L'existence, cependant, d'agranulocytoses satellites des grandes septicémies, de certaines maladies infectieuses, est bien connue FAR-MAKIDIS ; diphtérie, PERI ; Brucellose, ZIA ; Kalazar, ALBAREDE Jean : thèse 1964). Mais dans nos observations, on peut être certain que l'agranulocytose n'est pas un épiphénomène.

SCHULTZ pense que l'agranulocytose est due à un agent microbien spécifique probablement viral, cette hypothèse très gratuite reposant sur le fait que le désordre sanguin se limite aux granulocytes et respecte les autres éléments.

ZIKOWSKI, ultérieurement, émet une théorie assez voisine ; ayant isolé des streptocoques du sang de ses malades, il donne à l'agranulocytose une origine streptococcique.

Pour d'autres auteurs enfin, ZADEK, ROTTER, DAVID, STERNBERG, JEDLICA, il existerait bien une origine infectieuse, mais aussi un terrain particulier :

En faveur d'une étiologie virale, ALBAREDE rapporte dans sa thèse deux tableaux d'Agranulocytose au cours d'un épisode grippal avec réaction de Hirst positive.

Nous-mêmes, dans l'observation n° 20, avons retrouvé un ictère ; et on pourrait alors donner à l'agranulocytose la même signification que celle de la thrombopénie retrouvée par VACHON au début de l'hépatite virale ; mais on sait aussi que l'ictère est classiquement considéré comme un signe fréquent de l'agranulocytose, ce qui lui enlève une partie de sa valeur.

En conclusion, il semble que l'origine infectieuse directe ne concerne que quelques cas particuliers ; de toute façon, elle explique mal les rechutes. En sorte que l'on ferait volontiers de l'agranulocytose une maladie de sensibilisation.

2. — SENSIBILISATION MICROBIENNE

a). Point de départ :

— Il est fréquent de retrouver des foyers infectieux locaux. Les prélèvements de gorge reviennent tous positifs. Est-ce suffisant pour faire de l'angine le point de départ de l'agranulocytose ? Non certes, mais dans un certain nombre d'observations, la formule était normale avant l'angine, et à chaque atteinte angineuse nouvelle répondait une rechute sanguine.

— Si la porte d'entrée des germes microbiens est surtout pharyngée, nous aimerions souligner la disparition des rechutes par suppression d'un foyer infectieux dentaire : c'est le cas de M. F. Etienne, obser-

vation 27, et de l'enfant H... Lucy, observation 26, qui n'ont plus présenté de rechute, du moment où l'on a enlevé les dents cariées.

b). Si un germe était en cause, quel serait alors le **déterminisme de l'agranulocytose**.

Selon certains auteurs, l'agent infectieux élaborerait au niveau du foyer d'infection des toxines qui, déversées dans le torrent circulatoire, agiraient soit indirectement sur les centres nerveux qui régissent la granulopoïèse, soit directement sur les centres granulopotiques provoquant ainsi une myélotoxiose.

En fait, là aussi, l'action du germe nous semble périphérique, PENNATTI et TESTOLIN en 1932 font état de l'existence d'un composant leucolytique dans le sérum d'un malade atteint d'agranulocytose, mais ce pouvoir lytique ne fut testé par les auteurs que contre des leucocytes de lapin.

FRANK en 1940 démontre cette fois de façon indubitable l'action nocive pour les leucocytes humains du sérum d'un malade agranulocyttaire ; il trouve que cette action est plus intense à l'égard des leucocytes normaux qu'à l'égard des éléments blancs myéloïdes immaturés.

Indépendamment OLIVA et FURBETTA en 1944 font les mêmes constatations dans un cas d'agranulocytose ; le pouvoir lytique observé au cours de deux rechutes était particulièrement net à l'égard des leucocytes normaux.

En 1947, NINNI rapporte des résultats analogues obtenus avec le sérum de trois malades atteints d'agranulocytose. Dans tous ces observations il semble donc exister dans le sérum un facteur leucolytique.

Pour étudier chez le malade cette allergie microbienne, nous essayons de recréer in situ au niveau de la peau, la réaction antigène, anticorps, avec la collaboration du docteur ROUDIER.

Nous avons utilisé pour cela les vaccins (corps microbiens) et les sérums hyper-immunisés (isogènes ou anticorps) de l'Institut Pasteur, qu'ils soient de cheval, de lapin ou de cobaye : ils sont anti-streptococciques (hémolytique, non hémolytique, viridans), antipneumococciques, antidyssentériques et anti-colibacillaires. Il existe également un sérum de lapin antistaphylococcique préparé par le docteur ROUDIER.

Les sérums sont dilués au 1/10^e dans du CINA phénolé à 5/1000^e ; on pratique une injection intra-dermique à la face antérieure de l'avant-bras ; on contrôle avec des sérums témoins d'animaux non immunisés ; les réactions sont lues entre la 10^e et la 24^e heures, elles sont toujours positives à un seul antigène.

Il faut, pour affirmer la positivité, un véritable granulome inflammatoire. Ces réactions qui ont été pratiquées dans 5 cas, ont été trouvées positives à l'isogène streptococcique dans 2 de nos observations (observation n° 29 et observation n° 33) et à l'isogène pneumococcique dans l'observation n° 28.

Il semble bien que dans ces trois cas, l'origine de l'agranulocytose puisse être rapportée à un agent microbien par un mécanisme allergique, ce qui justifie comme nous le verrons une attitude thérapeutique.

THERAPEUTIQUE

Dès que SCHULTZ eut communiqué les premières observations d'agranulocytose, le problème du traitement de cette affection fut l'objet de nombreuses recherches. Si le traitement symptomatique est maintenant bien codifié, la thérapeutique à visée curative devant l'incertitude étiologique, est encore bien hésitante.

LA MISE AU POINT DU TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.

fait l'objet de la thèse de LAGARDE en 1954

- la transfusion de sang à visée substitutive ou excitatrice de la myélopoïèse s'est révélée le plus souvent inefficace ; elle est d'ailleurs peu logique en l'absence d'anémie.
- les extraits leucocytaires (SUIBBS), les nucléotides de pentose (JACKSON-DAMESHEK et COLMES VAN DEN BERGHE) ainsi que — furent tour à tour essayés, eux aussi sans résultat certain.
- en dernier recours des transfusions de sang intra-médullaires furent tentées, mais en vain.

Le cours de l'évolution de cette maladie allait être transformé par l'apparition des antibiotiques et des corticoïdes,

1) ANTIBIOTIQUES

En effet, la gravité même de cette maladie réside en grande partie dans les complications infectieuses qu'elle entraîne.

Les sulfamides, en raison de leur toxicité vis-à-vis de la moelle, sont vite abandonnés ; avec l'apparition de la pénicilline, le nombre des guérisons augmente rapidement : AUBERTIN (1948), puis DUPERIE, MULLER, SUDAKA citent des guérisons de formes pures avec la pénicilline ; celle-ci doit être injectée à dose suffisante, 1.000.000 à 4.000.000 unités par jour dans nos observations. Différents antibiotiques ont pu être également employés (auréomycine, roamycine) avec un égal succès. Il faut évidemment se méfier de certains antibiotiques tels la chloromycétine, provocateurs eux-mêmes de leuco et neutropénies : il a été décrit des agranulocytoses pures à la chloromycétine, nous en avons un cas dans nos observations.

2). CORTICOIDES.

— CALDWELL (1950) dans un cas d'agranulocytose médicamenteuse note l'effet saisissant sur la formule sanguine de la substitution aux antibiotiques et transfusions d'un traitement par la Cortisone.

— MAC MILLIN assiste, sous l'effet d'un traitement à l'A.C.T.H., à la transformation très rapide de l'état général et de la formule sanguine chez un homme arrivé au stade ultime.

— WIRKHUNEN (1952) publie deux cas d'agranulocytoses guéries par l'A.C.T.H., alors qu'elles résistaient à la pénicilline.

— citons encore les observations de STIFEL (1953), MAC CLUSKEY (1953), HANSEN (1953), GEYER (1952).

Actuellement le traitement corticoïde sous ses différentes formes (médrocortisone par voie intra-veineuse, que nous préférons à la dose de 60 à 120 mg par jour, delta-cortisone, etc...) est associé aux antibiotiques ; il est poursuivi assez longtemps après la guérison, au moins pour les formes récidivantes ; son mécanisme d'action est mal connu.

— peut-être favorise-t-il la granulopoïèse

— peut-être agit-il sur les phénomènes immunologiques.

C'est grâce à cette association antibiotiques-corticoïdes que peut être franchi le cap fatal de l'agranulocytose.

II LE TRAITEMENT ETIOLOGIQUE - PREVENTION DES RECHUTES

Cela est facile **lorsqu'un toxique est mis en cause** : suppression du médicament et de tous autres médicaments leuco-toxiques ; il est donc indispensable de fournir à tout malade neutropénique guéri, la liste des médications dangereuses et de l'informer des risques que peut représenter pour lui dans l'avenir la prise de ces médicaments.

Le problème est délicat **lorsqu'aucun médicament n'est mis en évidence** ; 4 de nos observations ont une **origine allergique microbienne** : 3 d'entre elles ont fait l'objet d'un traitement désensibilisant par voie intradermique, selon la méthode exposée par LAURENS-BERGE dans sa thèse.

Cette désensibilisation se fait par voie sous-cutanée ; les doses sont décroissantes, car l'on s'est aperçu que des doses croissantes entraînaient des accidents ; on fear donc en général des doses de plus en plus diluées (1/10 millionième, 1/100 millionième, etc...). Les injections se font tous les deux jours au début, puis tous les 3 jours, puis une fois par semaine, puis une fois par mois, enfin tous les six mois. La durée du traitement va de dix mois à deux ans.

— dans les observations de M. C..., n° 29 et M^{me} N..., n° 28, aucune rechute n'a été signalée

— dans celle de M^{lle} B..., n° 33, ne violente poussée agranulocytaire est observée lors des premières injections désensibilisantes, due sans doute à une trop forte dose de désensibilisant ; ensuite après reprise du traitement à des doses plus faibles, l'amélioration s'est peu à peu dessinée et depuis, la malade va bien.

Restent les cas de **cause imprécisée** où aucun traitement à visée étiologique n'a pu être pratiqué.

CONCLUSION

Notre travail porte sur 36 observations d'agranulocytose pure, provenant de la clinique médicale C de Lyon.

1°) - Il nous a semblé qu'il fallait être strict sur la définition et séparer nettement ces agranulocytoses des syndromes agranulocytaires avec thrombopénie et anémie associées, restant ainsi fidèle à l'entité clinique et biologique décrite par SCHULTZ.

2°) - Sur le plan clinique, nous avons retrouvé les signes cardinaux de l'affection : angine hautement fébrile, absence habituelle d'adénopathie et de splénomégalie, mais l'évolution ulcéro-nécrotique de l'angine a pratiquement disparu avec les antibiotiques et l'ictère semble rare ou discret.

3°) - Sur le plan hématologique, comme il est classique, la leucopénie et surtout la neutropénie sont intenses, les autres lignées étant conservées ; au moment de la guérison la réaction leucémoïde de ROHR est fréquente, parfois extrême (102.000 leucocytes dans une de nos observations) ; dans le myélogramme nous avons retrouvé l'arrêt de maturation à un stade plus ou moins jeune et assez souvent une réaction réticulo-plasmocytaire dont la valeur est discutée.

4°) - Le diagnostic différentiel se fait avec la leucémie aiguë et les pancytopénies, en particulier l'aplasie aiguë primitive des jeunes sujets, et accessoirement la mononucléose infectieuse.

Nous n'avons pas retenu, dans cette étude, les agranulocytoses constitutionnelles et cycliques, répondant à des faits différents.

5°) - Dans 15 observations, on retrouve la prise d'un médicament le plus souvent à base d'amidopyrine.

Mais nous pouvons affirmer que les 21 autres malades n'avaient absorbé aucun médicament suspect ; étant donné alors la fréquence des angines précédant la maladie et ses récives, il est légitime de considérer que ces agranulocytoses sont dues à une sensibilisation microbienne, démontrée dans 4 cas par les tests intra-dermiques.

6°) - La thérapeutique moderne (antibiotiques et corticoïdes) permet des résultats satisfaisants : 29 guérisons pour 7 décès.

Trois observations d'agranulocytose récidivante ont fait l'objet d'une désensibilisation qui a donné de bons résultats.

Le Président de la Thèse :

M. P. CROIZAT

VU, le Doyen :

Docteur CIER

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 6 décembre 1965

Le Recteur, Président
du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

ALBAHARY (C.) — La maladie de Schultz agranulocytose réactionnelle eryptogénétique. Presse méd., 1950, **58**, 278-280.

ALBAREDE (J.R.). — Les neutropénies de l'adulte ; à propos de 122 observations de la Clinique Médicale Sud. Thèse Toulouse, 1964, 157 p.

ARNAULT. — Les accidents cutanés de l'agranulocytose, Toulouse méd., 1935, **36**, 705-718.

ARNETH (J.). — Über die blut, und knochenmarksmorphologie der agranulocytose sowie über die leistungen der qualitativen. Blut untersuchung im Vergleiche zur sternalmark punction. Folia Haemat, 1937, **56**, 353-366.

AUBERTIN (C.). — La pénicilline dans le traitement de l'agranuloprovence. 1935, **25**, 308-321.

AUBERTIN (C.). — La Pénicilline dans le traitement de l'agranulocytose. Progrès méd. 1948, **10**, 264-267.

AUBERTIN (C.), LEVY (R.). — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires. Arch. des maladies du cœur, 1928, **24**, 370-436.

AUBERTIN (C.) LEVY (R.). — L'agranulocytose au cours du traitement anti syphilitique. Ann. Méd., 1930 **27**, 151-164.

BACALOGLU (C.), LITARZEK (G.), LITARZEK (S.). — Streptococcie et syndrome agranulocytaire, type Schultz. Sang, 1932, **6**, 341-358.

BACKMAN (S.). — Fall av recidiverende agranulocytose. Nord. med. Wchnschr, 1925, **24**, 1200-1203.

BALTZER (H.). — Beitrag zur frage der agranulocytoses. Münch. med. Wchnschr, 1925, **24**, 1200-1203.

BANTZ (R.). — Beitrag zur frage der agranulocytosis. Münch. med. Wschr, 1925, **24**, 1200-1205.

BECK (R.-C.). — Angina agranulocytic benign and malignant neutropenia, present status of knowledge of this condition with report of 4 cases. Arch. Int. Med. 1933, **52**, 239-287.

BENARD (H.). — Syndrome agranulocytaire grave. Cas de guérison après Pénicilline. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1946, **62**, 489-493.

BENHAMOU (E.). — Sur l'agranulocytose. Ann. de Méd. 1930, **27**, 165-189.

BENHAMOU (E.), ALBOU (A.), GRIGUER (P.). — Agranulocytose au pyramidon avec nécrose maxillo-otitique et surdité définitive. Sang, 1959, **30**, 214-216.

BENHAMOU (E.), FERRAND (B.), GRIGUER (P.). — Agranulocytose par sensibilisation au pyramidon avec leuco agglutinine hétérophile. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1955, **61**, 735-741.

BERNARD (J.). — Accidents sanguins provoqués par les antibiotiques et les anti épileptiques. Sud Méd. clin. Marseille, 1955, **88**, 3.708-3.712.

BERNARD (J.), DAUSSET (J.), MAGIS (C.). — Les cytopénies médicamenteuses. Paris 1965, Edit. Masson, 299 pages.

BERNARD (J.), NAJEAN (Y.), BINET (L.P.). — Remarques sur l'agranulocytose provoquée par les dérivés de l'arnidopyrine. Entretiens thérapeutiques de Bichat, 1961, 24-26.

BESSIS (M.). — Action cytologique des anticorps anti leucocytes. C.R. Soc. de Biol, 1953, **147**, 1864-1865.

BLUMENTHAL (J.-S.). — A.C.T.H. and cortisone in agranulocytosis. Minnesota Méd., 1956, **39**, 454-456.

BOCK (H.-E.). — Pathogénie de l'agranulocytose type Schultz et d'autres états leucopéniques. Sang, 1936, **10**, 495-497.

BONATI (F.), OTTAVIANI (P.). — La terapia delle granulocitopenie e delle agranulocitosi. Giorn di clin. méd. 1949, **30**, 370-395.

BOUSSER (J.). — Le traitement de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires par la pénicilline. Thérapie, 1948, **3**, 69-73.

BOUSSER (J.), GOGUEL (A.). — Le rôle actuel des substances chimiques et des radiations ionisantes dans l'étiologie des principaux syndromes hématologiques (statistique d'un service d'hématologie parisien). Troisième réunion nationale de pathologie toxique, 20-21 septembre 1962, 109-114.

BOUSSER (J.), NEYDE (R.). — La neutropénie familiale. Sang, **18**, 1947, 521-529.

BOYER (M.). — Des angines ulcéro nécrotiques en particulier dans l'agranulocytose. Thèse Paris 1939, 198 pages.

BROECHNER (M.). — Act. méd. Scand. 1935, **86**, 396-407.

CALDWELL (A.-L.). — Agranulocytosis treated with cortisone. Canada M.A.J., 1950, **62**, 506-507.

CHABAUD, GINSBOURG, BRIAND. — Syndrome de Schultz aurique. Société d'Etudes Scientifiques sur la tuberculose, 10 octobre 1936.

CHABROL (E.), ANDRE (R.), PERGOLA, FALLOT (P.). — La pénicillo-thérapie dans la maladie de Schultz. Bull. et Méd. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1947, **63**, 327-330.

CHALIER (J.), MARTIN (J.F.), NAUSSAC (H.) — Sur l'agranulocytose, second mémoire. Etude anatomique, expérimentale et pathogénique. Sang, 1933, **7**, 55 pages.

CHEVALLIER (P.). — La maladie de Werner Schultz, Sang, 1929, **3**, 317-333.

CHEVALLIER (P.) — Sur trois cas d'anémoleucoses benzoliques. Sang 1942-1943, **7**, 391.

CHEVALLIER (P.). — Les chocs qui détruisent les cellules du sang en particulier le choc leucolytique. Sem. Hôp. Paris, 1954, **30**, 779-780.

COHEN (E.). — Sur la classification de l'agranulocytose, Formes plastiques et aplastiques. Pan myéloses plastiques. Sang, 1933, **7**, 936-946.

COVNER (A.H.) HALPERN (S. L.). — Fatal agranulocytosis, New England J. Méd., 1950, **242**, 49-52.

CROIZAT (P.), NOEL (G.), REVOL (L.). — L'agranulocytose, hématologie clinique, Lyon, Camugli 1951, tome 1, 80-98.

CROIZAT (P.), REVOL (L.), MOREL (P.), EXBRAYAT. Réaction réticulo plasmocytaire pseudo myclomateuse au cours des agranulocytoses. Société Française d'hématologie. Séance du 26 juin 1949.

DALOUS, FABRE (J.). — Les lésions cutanées de l'agranulocytose. Arch. d. mal du cœur, 1934, **27**, 645-656.

DAMESHEK (W.). — Agranulocytosis, 3 cases treated with nucleic acid derivatives. New England J. Méd., 1933, **209**, 1054-1061.

DAMESHEK (W.), COLMES (A.). — The effect of drugs in the production of agranulocytosis with particular reference to amiopyrine hypersensitivity. J. clin. Invest. 1936, **15**, 85-97.

DARLING (R.-C.), PARKER (F.), JACKSON (Jr.), JACKSON (H.). — Pathologic changes in bone marrow in agranulocytosis. Am. J. Path., 1936, **12**, 1-12.

DAUSSET (J.). — Agranulocytoses et leucopénies immunologiques. Sang, 1954, **25**, 683-703.

DAUSSET (J.), CONTU (L.). — Quelques remarques sur les cytopénies médicamenteuses immunologiques. Nouv. Rev. Franc. Hemat 1964, **4**, 217-220.

DAUSSET (J.), DELAFONTAINE (P.), FLEURIOT (Y.). — Agglutination et destruction in vitro des plaquettes normales par le sérum d'une malade atteinte de purpura hrombopénique. Sang, 1952, **23**, 373-384.

DAVID (W.). — Zur frage der agranulozytose. Méd. Klin. 1925, dans trois sérums de malades leucopéniques. Sang, 1953, **24**, 410-417

DAVID (W.) — Zur frage rer agranulozytose. Méd, Klin. 1925, 35, 1235.

DODD (K), WILKINSON (J.-J.). — Severe granulocytic aplasia of the bone marrow. J. of Amer, Méd. Ass. 1928, **90**, 663.

DREYFUS (B). — Les agranulocytoses ou neutropénies chroniques sans splénomégalie notable. Rev. d'hémat. Paris, 1957, **12**, 250-261.

DREYFUS (B.). — Physiopathologie des neutropénies. Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1958, **3**, 987-1.000.

DREYFUS (B). — Les cytopénies médicamenteuses d'origine allergique. Presse méd. 1959, **67**, 1464-1465.

DREYFUS (B.). — Sur les cytopénies allergiques médicamenteuses. Troisième réunion nationale d'épatothologie toxique, 20-21 septembre 1962, **91**, 108.

DRUECK (C.J.). — Angina agranulocytic with anal ulceration. Illinois M. J., 1929, **56**, 143-147.

DUANE (G. W.). — Neutropénie périodique. Arch, Intern. Méd. 1958, **102**, 462-467.

DUCOS (J.). — Immunologie des leucocytes et des plaquettes. Etat actuel de la question. Toulouse méd. 1961, **62**, 701-715.

DUFOUT (A.) — Angine agranulocytaire chez une fillette de 12 ans. Bull. Soc. de Ped, 1927, **10**, 509-512.

DUPERIE, RUMEAU (P.), CASTAING (R.). — Deux cas d'agranulocytose traités par la pénicilline, guérison. Journ. Méd. Bordeaux, 1948, **125**, 33-34.

EHRMANN (R.), PREUS S(J.). — Uber leukopénie und Schwand der granulocyten bei sepsis « Agranulocytose ». Klin. Wschr. Berl. 1925, **iv**, 267.

ELKELES (A.). — Bertrag zur dem krankheitsbild der angina agranulocytotica. Méd. Klin. 1924, **46**, 1728.

FARMAKIDIS (C.). — Sept cas de diphtérie avec agranulocytose. Presse méd. 1929, **37**, 1121-1123.

FEER (W.). — Beitrag zur frage der agranulocytoze. Schweiz. méd. Wchnschr., 1926, **6**, 551-555.

FILO (E.). — Contribution à la question des agranulocytoses au pyramidon. Sang, 1937, **11**, 996-1011.

FITZ HUGUES (T.), COMROE (J.), COMROE (B.T.). — Pernicious leukopénia, studied based on 18 cases with 9 necropsies. Am. J. M. Sc. 1933, **185**, 552-561.

FITZ-HUGUES (T.), KRUMBHAAR (Jr.). — Myéloïd cell. hyperplasia of bone marrow in angina agranulocytic. Am. J. Méd. Sc. 1932, **183**, 104-110.

FLANDIN (C.). — Un cas d'agranulocytose. Bull et mem Soc. méd. d'hôp. de Paris 1926, **3**, 1459-1462.

FRANCKE (E.). — Nachweis von zellgiften im blut bei, myélopti-
37, 961-1062.

FRANCKE (E.). — Nachweis von zellgiften in blut bei. Myélopti-
sen und deren wirkung auf die ämatopoese. Klin, Wschr, 1940, **19**,
1053.

FRANÇOIS (Ph.). — Sur les agranulocytoses médicamenteuses pu-
res. Sang, 1955, **26**, 920-933.

FRIEDMANN (U.). — Über angina agranulicytotica. Ztschr. f. hals,
Nasen, u. Ohrenh, München u. Berl, 1925-1926, **13**, 473-483.

FULD (H.). — Use of A.C.T.H. in agranulocytosis, British, Méd.
Journ. 1952, **24**, 1133-1134.

FURBETTA (D.), BUTTARO (C.-A.). — Aspetti potogenici e nuove
concezioni in terma di agranulocutosi. Réforma. Méd. 1948, **29**, 96-101.

GAUTIER (C.), GRENET (P.), BRICAIRE (H.). — Un cas d'agranulo-
cytose primitive suraiguë. Bull. et mem. Soc. Méd. d'Hôp. de Paris,,
1943, 34-35.

DE GENNES (L.), MARCHAL (G.). — La plasmocytose et l'hyper-
globulinémie dans les syndromes agranulocytaires. Presse méd. 1954,
62, 965-967.

GOTTSEGEN (G.). — Intrasternale transfusion von Sternalmark und blut fiebernder. Spencer als behandlungs methode der agranulocytose. Klin schr, 1951, **29**, 708.

GOUGEROT (H.). — Agranulocytose ou neutropénie soignée par pénicilline et pyridoxine. Ann. dermat. et syph, 1946, **6**, 482-484.

GROEN (J.), GELDERMAN (C.). — Uber agranulocytose durch medikamente. Sang. 1936, **10**, 495-497.

GUTNISKY (A.). — Medicamentosa agranulocytosis. Rev. Assc. Méd. Argent, March 1954, 68-85.

HANSEN (S.). — Immunologic agranulocytose. Case report. Acta Méd. Scandinav. 1953, **145**, 169-174.

HERLAMANN (A.). — Zur étiologie der agranulocytose. Folia haemat, 1936, **55**, 386-399.

HOLTEN (C.). — Considerations and expériments on hypersensitive nature of aminopyrine agranulocytosis. Am. J. M. Sc. 1937, **194**, 229-234.

HUGUENIN (A.), ALBOU (A.), GRIGUER (P.). —Agranulocytose par méthyl thiouracile avec hétéro agglutinines antileucocytaires. Sang, 1959, **30**, 207-213.

HUEBER (W.). — Angina agranulocytotica. Int. Méd. 1938, **42**, 8393.

JAIS (M.O.) — La moelle osseuse dans l'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires. Thèse Paris, 1937, 141 pages.

JAFFE (R.H.). — Bone marrow in agranulocytosis (pernicions leucopenia). Arch. of Pathology, 1933, **16**, 611-629.

JEDLICA (W.). — Scepticémies à formule sanguine anormale ; A propos de 4 observations originales : agranulose septique post ictérique, agranulocytose avec myéloblastose, réaction lymphatique de Türk. Sang, 1928, **2**, 10-28.

JEUNE (M.), GERMAIN (D.). — Les cytopénies constitutionnelles hypoplastiques. Rev. lyonnaise de Méd. 1959, **8**, 637-656.

JUREIGE (G.). A propos d'une observation d'agranulocytose infectieuse. Thèse Toulouse, 1954, 32 p.

KASTLIN (G.J.). — Agranulocytic angina. Long Island M. J., 1930, **24**, 135-140.

KRACKE (R.R.). — Recurrent agranulocytosis, unusual case. Am. J. clin. Path. 1931, **1**, 385-390.

KRYSZEK (H.). — De l'autonomie du syndrome clinique de l'agranulocytose. Polska, gaz, lek, 1933, **12**, 660-662.

LAGARDE (B.). — L'agranulocytose est-elle curable ? Thèse Bordeaux 1954, 71 p.

LAL BEHARI (V.). — Etude clinique de 22 cas d'agranulocytose. Thèse Lausanne 1958, 129 p.

LANDAU (A.), HEJMAN. — De l'association de l'hypogranulocytose prononcée avec la diathèse hémorragique grave thrombopénie hypopar la chlorpromazine. Thèse Paris 1959, 45 p.

LANGERON (L.), POUYET (L.). — Pathogénie et diagnostic de l'agranulocytose. J. de méd. et chir. prat., 1931, **102**, 178-185.

LANGLOIS (A.J.). — Les agranulocytoses chez les malades traités par la chlorpromazine. Thèse Paris 1959, **45** p.

LAURENS-BERGE (C.). — Contribution à l'étude de l'allergie microbienne dans certaines maladies hématologiques-purpuras, agranulocytoses de SCHULTZ, (travail de la clinique médicale du Pr. CROIZAT et du service du Dr. REVOL), Thèse Lyon 1963, 70 p.

LAUTER. — Zur frage der mit agranulozytose einhergehenden fälle von septischera ngina. Méd. Klin, 1924, **23**, 1936.

LAYANI (F.), ASCHKANASY (A.). — A propos du traitement de l'agranulocytose par la pénicilline ; 3 cas d'agranulocytose pénicillino sensible. Sem. Hôp. Paris, 1947, **2**, 2238-2242.

LECHA (P.), DELEAU (D.). — Agranulocytoses attribuées à l'amidopyrine. Pathol, Biol., 1961, **9**, 2149-2158.

LETULLE (R.). — Les agranulocytoses. Presse méd., 1936, **44**, 2066-26068.

LEMIERRE (A.), LAPORTE (A.), BROCARD (H.), FRUMUSAN (P.) — Pullulation streptococcique dans la moelle dans 2 cas d'agranulocytose avec anémie. Bull. et Mem. de Soc. Méd. d. Hôp. de Paris 1935, **51**, 1058-1071.

LEON (A.). — Über gangraneszierende prozesse mit defekt des granulocytensystems (Agranulozytosen). Deutsch., Arch. für Klin. Méd. 1923, **143**, 118.

LIMOGE (R.). — A propos d'un syndrome agranulocytaire. Etude anatomique et histologique de l'agranulocytose. Thèse Paris 1932, 110 p.

LITCH (H.), HARTMANN (E.) — Zur frage der agranulocytose. Deutsch. med. Wchnsch., 1925, **37**, 1518.

LOUYOT (P.). — Agranulocytoses après administration modérée de phénylbutazone. Rev. Rhum., 1955, **22**, 145-149.

LOWETE (E.). — Agranulocytic angina. Journ. of. Amer méd. As. 1924, **83**, 1498.

LUNEAU TOUZE (F.). — Maladie de W. SCHULTZ chez l'enfant. Thèse Paris 1935, 170 p.

MACLUSKEY (H.-B.). — Use of A.C.T.H. in the treatment of agranulocytosis due to sulfisoxazole J.A.M.A. 1953, **152**, 232-234.

MAC MILLIN (J. S.). — Succesful use of A.C.T.H. in the treatment of agranulocytosis due to sulfamidiazine J.A.M., 1951, **22**, 392-395.

MADISON (F.W.), SQUIER (T.L.). — The etiology of primary granulocytopenia (agranulocytic angina), J.A.M.A. 1934, **102**, 755-759.

MAGIS (C.), THIERFELDER (S.), SAINT-PAUL (M.), DAUSSET (J.). — Etude serologique d'une agranulocytose allergique à l'amidopyrine. Nouv. Rev. For d'Hermat. 1962, **2**, 602-608.

MAGRASSI. — La terapia penicillina dell agranulocitosi. Clin. nuov. Roma 1947, **41**, 10-14.

MALLARME (J.). — L'agranulocytose maladie de W. SCHULTZ. Paris Méd., 1945, **19**, 215-219.

MALLARME (J.). — Leucémie aiguë terminée brusquement par un aspect d'agranulocytose pure. Sang, 1947, **18**, 45.

MANY (M.). — A propos de deux cas d'agranulocytose. Thèse Genève 1956, 23 p.

MARCHAL (G.^e). — Les méfaits sanguins de la sulfamidothérapie. Bull. Méd. nov. 1946, 421.

MARCHAL (G.). — Pronostic de l'agranulocytose et des pancytopenies. Presse Méd., 1959, **38**, 1488-1490.

MARCHAL (G.), DEPREZ (U.), BLANC (G.). — Syndrome agranulocytaire par chimiothérapie transformé en cryptoleucémie aiguë à évolution lente. Sang, 1944, **2**, 133-138.

MARCHAND (F.). — Uher imgewöhnlich starke lymphocytose im anschluss an infektionen : Deutsches, arc. f. Klin. Méd. Leipz. 1913, **60**, 359-372.

MATUSEVICH (J.), SCHVERLICH (M.) — Agranulocytic angina of Schultz 's pure agranulocytosis. Rev. Assoc. méd. argent, 1938, **52**, 191-193.

MAZARE (X.), JANIN (Y.). — Un cas d'agranulocytose de Schultz guéri par érythromycine, transfusions et nucléotides de pentose. Lyon Méd., 1955, **194**, 53-58.

MICHON (P.), NOEL (B.). — Agranulocytose plasmocytaire. Société de médecine de Nancy, 28 juin 1961.

MICHON (P.), GERBAUT (P.), VERAÏN (M.) — Rectite agranulocytaire, traitement par antibiotiques et transfusion, guérison. Sang, 1951, **22**, 744-747.

MICHON (P.), NOEL (B.). — Agranulocytose plasmocytaire. Rev. Méd. de Nancy, 1962, **87**, 239-242.

MICHOTTE (L.), MAYENS (P.). — Deux cas d'agranulocytose due à la phenylbutazone. Acta physion. ther, rhumat. Belg. 1953, **8**, 111-116.

MIESCHER (P.). — Leukopenia and agranulocytosis of immunologic origi. Sang, 1955, **26**, 71-76.

MIKULOWSKI (W.). — Déficience médullaire du type agranulocytose de Schultz avec transformation en leucémie six mois après. Sang. 1934, **8**, 732-740.

MOESCHLIN (S.). — Immunological granulocytopenia and agranulocytosis (clinical aspects). *Rev. d'Hemat*, 1953, **8**, 249-262.

MOESCHLIN (S.), WAGNER (K.). — Agranulocytosis due to the occurrence of leukocyte agglutinins (pyrimidin and cold agglutinins). *Acta Hæmat.*, 1952, **8**, 29-41.

MOSBECH (J.), RIIS (P.). — Mortality from agranulocytosis in Denmark. *Acta Med. Scand.* (U.S.W.), 1952, **82**, 1104-1107.

MOORE (H.), WIEDER (L.M.). — Agranulocytic angina. *Journ. of Amer. med. Ass.*, 1925, **135**, 512.

MOREAU (G.). — Le traitement de l'agranulocytose par la pénicilline. Thèse Bordeaux 1947-1948.

MOREAU (H.L.). — Contribution à l'étude de la granulopénie cyclique. Thèse Paris 1951.

MOSBECH (J.), RIIS (P.). — Mortality from agranulocytosis in Denmark. *Acta Méd. Scand.* 1960, **166**, 343-350.

MOUQUIN (M.). — L'agranulocytose. *Traité de Médecine*. Tome XII, Masson, Paris 1949.

MOUZON (J.). — L'agranulocytose, *Presse méd.* 1926, **34**, 1269-1272.

MULLER (B.), BOUQUIN (P.), MEYRIEUX (A.). — Agranulocytose de Schultz guérie par l'association pénicilline-nucléotides de pentose. *Sang.* 1947, **18**, 483-499.

NINNI (M.). — Sull'attività leucolitica del siero di sangue nella leucocitosi. *Boll. della Soc. Ital. Biol. sper.*, 1945, **23**, 49-50.

NINNI (M.). — L'attività leucolitica del siero di sangue nel meccanismo d'attività dei derivati iprite azotata. *Esperimentia*, 1950, **6**, 21-22.

NORDENSON (N.G.). — Etude intra vitale de la moelle osseuse et établissement du pronostic dans les granulocytopenies. *Svenska Läkartidning* 1936, **33**, 1146-1163 (in *Le Sang*, 1937 p. 514)..

OLIVA (G.), FURBETTA (D.). — Attività leucolitica del siero di sangue nell'agranulocitosi. Boll. della Soc. Ital. di Biol., Sperim., 1944, **19**, 380-397.

OLIVA (G.), FURBETTA (D.). — Ancora sull'attività leucolitica del plasma nell'agranulocitosi e sulla peculiare « resistenza », delle forme bianche immature. Hémat. Archiv. 1946, **29**, 489-507.

OWREN (P.A.). — Cyclic agranulocytosis, Acta Méd., Scandinav. 1949, **134**, 87-97.

PAROULEK (J.). — Septicémie agranulo-myéloblastique, guérie par des transfusions répétées. Arch. mal, cœur, 1927, **10**, 648.

PENNAÏ (V.), TESTOLIN (M.). — Sull' agranulocytosi contributo clinico sperimentale. Haematologica, 1932, **13**, 529-560.

PETRI (E.). — Über schwere veränderungen des gesamten verdauungstraktus bei der sogenannten agranulocytose. Deutsch. med. Wsch., 1924, **3**, 1017.

PFAB (B.). — Ein beitrage zur frage der agranulozytose unter berücksichtigung der thérapie. Wien, Klin, Wschr., 1925, **48**, 1302-1305.

PIERI (J.), CASALONGA, RUF (H.), SEITE (H.). — Brucellose et agranulocytose. Presse Méd. **61**, 766-768.

PLUMP (P.). — Effect of aminopyrine on granulocytogenesis of bone marrow ; continued investigations on etiology of agranulocytosis ; preliminary report. Ugesk. f. læger, 1936, **98**, 91-93.

POINSO (R.), REDON (M.), TOMA (J.). — Accidents sanguins de la phénylbutazone. Marseille Méd. 1956, **93**, 717.

POUYET (L.). — Contributions à l'étude des syndromes agranulocytaires. Thèse Lille 1930, 75 p.

POUZIN-MALEGUE (M^{me}). — Agranulocytose arsenicale. Bull. et mém. Soc. Méd., Hôp. de Paris, 1928, **52**, 1786-1792.

PRENDERGAST (D.). — Agranulocytie angina case, Canada M.A. J., 1927, **17**, 446-447.

REVOL (L.). — L'exploration de la moelle osseuse par ponction sternale. Myélogramme normal et pathologique. Thèse Lyon 1937, 405 p.

REYE. — Drei fälle von agranulozytose. Wchnsch. Leipz, 1926, 2, 1153.

RIETTI, FOLGLI (I.C.). — Relation entre agranulocytose et leucose aiguë. Etude clinique et pathogénique d'une observation. Arch. prêt. cli. méd., 1948, 26, 152-164.

ROBERTS (S.R.), KRACKE (R.R.). — Agranulocytic case J.A.M.A., 1930, 95, 780-787.

ROCH (M), MOZER (J.). — Angina agranulocytotica. Presse méd. Paris, 1926, 34, 1171.

ROHR (K.). — Blut und knochenmarks, morphologie der agranulovante. Bull et Mém. Soc. méd. d. Hôp. de Paris, 1937, 53, 988-993.

ROHR (K.). — Blut und knockumarks, morphologie der agranulocytosen. Ergebnisse fortlanfenden sternalmarkunthsuchungen. Folia Haemat. 1936, 55, 305-367.

ROHR (K). — Der hentige stand der agranulocytose forschung, Helv. méd. 1939, 6, 611-636.

ROSENTHAL (M.). — De l'agranulocytose humaine à la leucopénie infectieuse du chant. Sang, 1944-1945, 16, 498-500.

ROTTER (W.). — Béitrage zur pathologischen anatomie der agranulocytozen erkrankungen. Virchow's Arch, 1925, 17, 258.

ROUSLACROIX (A.) ZUMBROSO (A.). — Agranulocytose anémique transitoire. comité médical des Bouches-du-Rhône, décembre 1935.

SAMMENTO (S.A.), GASTESI (A.) — Agranulocytosis. Sem. Méd. 1954, 103, 743-744.

SCHILLING (V.). — Der Monozyt in trialistischer auffassung und die bedeutung der monozyten im krankheitsbilde. Munchen, med Wchnschr. 1926, 23, 264.

SCHULTZ (W). — Gangraneszierende prozesse und dejekt des granulocyten systems. Deutsch, Med. Wsch., 1922, 44, 1495-1497.

SCHULTZ (W.). — **JACOBOWITZ (L.).** — Die agranulazytose. Med. Klin, 1925, 44, 1642-1645.

SHAEFFER (R.). — Zur der differential-diagnose der agranulocytose. Deutsches Arch. f. klin. med. Lipz, 1926, **151**, 191-211.

SEDAILLIAN (M.) — MONNET — MOINECOURT — FAVRE-GILLY. GILLY. — De l'existence d'une agranulocytose primitive répondant à la description de Schultz, ses possibilités de guérison et de rechutes. Intérêt du myélogramme pour son diagnostic. Lyon, Med. 1946, **176**, 145-153.

SEFFEL (D.). — L'agranulocytose médicamenteuse. Thèse Genève 1954, 24 p.

SIGUIER (F.). — SEBAOUM (J.). — Periodic disease with crises of sialorrhea and cyclic neutro penia with report of case. Bull. et mem. Soc. Med. d. hop. de Paris, 1954, **70**, 27-31.

SISTO (L.-D.). — DANEO (V.). — Potere leucolitico del siero di sangue di individui trattati con iprite azotata. Minerva Med. 1951, **42**, 517-524.

SKILES (J.-H.). — Agranulocytic angina. Am. m. ass. chicago, 1925, **84**, 364.

SOMMER HOUDEVILLE (J.-P.). — A propos d'un cas d'agranulocytose infantile. Thèse Paris 1937, 75 p.

STEINBERG (B.). — MARTIN (R.-A.). — Agglutination of circulating leucocytes by antileucocytic sera. Proc. Soc. exp. biol. Med., 1944, **56**, 50-52.

STEINBERG (B.). — MARTIN (R.-A.). — Plasma factor increasing circulatory leukocytes. Amer. J. phys., 1950, **161**, 14-20.

STORK (W.-J.). — Angina agranulocytic. Texas State J. Medic., 1936, **32**, 427-433.

STORTI (E.). — Diagnostic des maladies du sang. Paris 1959 imp. G. DOIN, 1006 p.

STURSBURG (H.). — Zur differential diagnose zwischen akuten leukämie und sepsis mit besonderer berücksichtigung der « sepsis » bei verkümmern des granulocyten systems. Med. Klin. Berl., 1912, **8**, 520-523.

SUDAKA. — Agranulocytose du type Schultz. Pénicillinothérapie associée à un nucléotide de pentose. Transfusion, guérison. Algérie, Med., 1948, **9**, 513-516.

TCHOUBINEH (A.-H.). — Contribution à l'étude étiologique de l'agranulocytose (cas observés de 1935 à 1956 aux cliniques médicales et thérapeutiques de l'Université de Genève). Thèse Genève 1957, 32 p.

THIODET (J.). — Syndrome agranulocytaire au cours de l'injection Eberthienne. Société Française d'Hématologie, séance du 6 février 1939, 345-348.

TILlich (A.). — La question de l'agranulocytose après le pyramidon. Klin. Wschr., 1936, **15**, 1101-1102.

TOURAINe (A.). — Agranulocytose étiologique générale. Bull. Soc. française de dermat. et syph., 1937, **44**, 2072-2077.

TURK (W.). — Septische erkrankungen bei verkummerung des granulozytensystems. Vien. klin Wchnschr., 1907, **20**, 157-162.

VAN DEN BERGHE (L.). — Six cas de granulocytopénies graves, nature et traitement du syndrome. Sang, 1946, **17**, 491-498.

VELASCO-MONTES (F.). — Considérations sur les aspects cliniques, les images sanguines et l'examen de la moelle sternale dans l'agranulocytose. Sang, 1939, **13**, 579-607.

VERSE (M.). — Pathologisch, anatomische befunde bei der agranulocytose. C. R. de la verein, f. nere med. und kinderhk ; in Deutsch, med. Wschr, 1922, **44**, 1495-1500.

VIDEBAECK (A.). — Cyclic neutropenia (report on trois cases). Acta Med. Scand., 1962, **172**, 715-721.

VON BONSDORFF (B.). — Granulocytopenia. Acta med. scandin, 1936, **supp 78**, 605-625.

WEIL (P.-E.). — L'anémie pernicieuse causée par le thorium. Soc. méd. d. hop. de Paris, 1926, **36**, 1927.

WEIL (J.). — LEBOURG (L.). — FRECHIN. — Purpura hémorragique avec anémie et granulocytopénie. Sang, 1936, **10**, 639.

WEISS (J.). — Mutual relations between agranulocytosis, acute leukenia and septic infection. *Wien. Arch. f. im. med.*, 1927, **14**, 303-334.

WEISSMANN (R.). — LEVY (K.). — A propos d'une agranulocytose au cours d'une staphylococcémie. Existe-t-il des agranulocytoses d'origine micrabienne ? *Sem. d'hop. de Paris*, 1960, **26**, 1646-1648.

WIRKUNHEN (M.). — STIFFEL. — Agranulocytosis following administration of methyl butazone. *J.A.M.A.*, 1953, **151**, 555-556.

ZADEK (I.). — Zur frage der granulocytose. *Med. klin. Berl.*, 1925, **21**, 688-690.

ZARAM (G.). — DREYFUS (B.). — Vitamine B 4 dans la prévention et le traitement de la granulocytopenie. *Sem. d. hop. de Paris*, 1955, **321**, 950-951.

ZIA (L.-S.). — FORKNER (C.-E.). — Syndrome of acute agranulocytosis and its occurence as complication of kala azar. *Am. J. M. Sc.*, 1934, **188**, 624-639.

ZIKOWSKY (J.). — Zur frage der agranulocytose. *Wiener klin Wchnsch*, 1928, **41**, 1044-1045.



• • •

HISTORIQUE	23
OBSERVATIONS	27
Agranulocytoses toxiques.	
Agranulocytoses essentielles	
CLINIQUE	113
Conditions d'apparition	
Etude chimique	
Etude biologique	
Evolution	
Formes chimiques	
Diagnostic différentiel	
ETIOPATHOGENIE	139
Agranulocytoses médicamenteuses pures	
Agranulocytoses apparemment essentielles	
THERAPEUTIQUE	149
CONCLUSION	153
BIBLIOGRAPHIE	155

ERRATUM

Page 124, lire les HEMATIES et les PLAQUETTES, sur le même plan que les LEUCOCYTES, page 119.

